

VIII

GREGORIO N. MARTÍNEZ

**SOBRE EL METABOLISMO DE LA COLESTERINA
EN LA INTOXICACIÓN FOSFÓRICA EXPERIMENTAL**

El estudio de las substancias lipoides nos ha abierto recientemente un amplio campo en las investigaciones experimentales de fisiopatología.

Su distribución histo-química en la economía animal ha hecho asignar a los lipoides un rol hipotético de defensa del organismo. Esto es lo que permite deducirse de su presencia preponderante en las membranas celulares, a las que se atribuye indudablemente una función de protección; y de la riqueza que, en dichas substancias, ofrecen órganos como el cerebro, el hígado, la corteza suprarrenal y el ovario, a cuya desintegración histoquímica se deben efectos tan aparentes de intoxicación general del organismo.

En las alteraciones del metabolismo celular, parece evidente que la movilización de los lipoides, que entran como constituyentes fijos de las membranas, se relacione con fenómenos secreto-excretorios del protoplasma, a los que, como se sabe, está asignado un rol preferente en los procesos de inmunidad. A esto debe agregarse que, estudios histo-químicos recientes, adjudican a un tras-

torno del metabolismo de los lípidos, y en especial de la colesteroína — que se presenta en la célula parcialmente combinada a las sustancias grasas — el mecanismo íntimo de la degeneración grasosa, antes atribuída a una acumulación anormal de grasas neutras en el protoplasma celular.

Los lípidos forman también, en el interior del protoplasma de las células, pequeñas inclusiones llamadas mitocondrios, que juegan un papel muy importante en los fenómenos de diferenciación o elaboración protoplasmática. Encuéntrase allí, por lo común, en *ligamentos de adsorción* con las sustancias albuminoideas, constituyendo granulaciones lipo-proteicas que, como las lecitibúminas de *Liebermann*, están dotadas de un gran poder de absorción. No es talvez ajena a ese poder absorbente de los mitocondrios lipóidicos, la capacidad que se les reconoce de fijar y neutralizar las toxinas exógenas.

A este criterio, debe referirse así mismo, la influencia que ejercen los lípidos sobre el metabolismo del fósforo, tan vinculado también a los procesos defensivos del organismo animal. A uno de los lípidos mejor conocidos, la colesteroína, se atribuye la función de mantener la estabilidad de ciertos tejidos, como el nervioso, cuerpos amarillos del ovario, corteza suprarrenal, etc, en los que se encuentra en relación constante con la lecitina; estos lípidos, fijando el fósforo orgánico de los fosfátidos, obrarían como el calcio que determina la fijación del fósforo inorgánico de los huesos (*Serono*). Tanto más probable se muestra este concepto, cuanto que el envejecimiento de los tejidos ofrece, como primera consecuencia, la desintegración de los lípidos celulares: la célula que envejece se despoja de sus fosfátidos y de sus sustancias grasas, poniendo en libertad así a la colesteroína, que, inapta ya para las funciones activas que desempeñaba al estado de combinación o de *adsorción*, precipita, constituyendo depósitos patológicos, como las placas ateromatosas, el arco senil, los depósitos colesteroínicos de los focos antiguos de hemorragia cerebral, etc.

La relación estrecha que el envejecimiento celular guarda con el debilitamiento de sus capacidades defensivas, permite concluir a su vez en una relación de causa a efecto entre la desintegración lipídica de las células y la desaparición de su función antitóxica. Es, por otra parte, digno de mención, el hecho de que ciertos lipoides bien definidos, como la colessterina, se encuentren de preferencia en los tejidos jóvenes y en vías de desarrollo.

§

Hasta aquí, el concepto hipotético, fundado en apreciaciones más o menos exactas, sobre el rol defensivo anti-tóxico de los lipoides.

Numerosas observaciones experimentales, realizadas con algunos de los cuerpos pertenecientes a este grupo, han permitido llegar a conclusiones análogas.

Así, la capacidad de absorción a que hemos hecho referencia, vuelve a los lipoides, ora solubilizadores, ora fijadores de toxinas. Se ha obtenido lipoides hemolíticos del cuerpo del *bothriocephalus* (*Tallqvist*); se ha demostrado la naturaleza lipídica de la antitetanolisina (*Dettre y Seyler*); se ha comprobado la acción fuertemente bactericida de ciertos lipoides (*Conradi, Nogucchi*).

Por lo que respecta a la colessterina, el lipoide más estudiado en nuestros días, gracias a las facilidades de los métodos aportados por *Windauss y Grigaut* para su extracción y determinación, el rol anti-tóxico aparece no menos evidente.

Phisalix fué el primero en hacer notar el debilitamiento del poder tóxico del veneno de víbora por la adición de colessterina.

Kempner y Schpilewsky comprobaron la neutralización de la toxina botúlica por igual medio.

Kyes y Sachs observaron que la actividad del veneno de cobra se atenúa considerablemente con la asociación de colessterina.

Gérard y Lemoine habían constatado, a su vez, que mezclando soluciones de tuberculina y coleslerina, la toxina tuberculosa resultaba muy atenuada, sino neutralizada. *Rouch* pudo comprobar personalmente que, la adjunción de un décimo de milígramo de coleslerina a una gota de tuberculina, determinaba una marcada atenuación de la cutirreacción.

Para *Vincent*, el poder antitetánico que ha creído encontrar en la bilis, sería debido a la coleslerina, y según *Laroche y Grigaut*, la presencia de coleslerina en un tejido dado, dificultaría la fijación a él de la toxina tetánica.

Esta misma toxina ha sido neutralizada experimentalmente por *Almagiá*, que sacó de sus experiencias conclusiones prácticas para el tratamiento del tétanos. *Filia*, posteriormente, consiguió a su vez, neutralizar totalmente la toxina diftérica agregándole coleslerina en la proporción de dos partes de toxina por una de lipoide.

Iscovesco atribuyó a la coleslerina una acción antitóxica importante de las vías digestivas, sobre las que obraría facilitando los cambios materiales, mediante un descenso de la tensión superficial de los líquidos intestinales.

Algunos autores, como *Ransow y Kyes*, explican el poder antitóxico de la coleslerina por su fuerte acción antihemolítica.

In vitro, la coleslerina fija y neutraliza las substancias hemolíticas, como la saponina (*Ransow*); la acción de los sueros hemolíticos, sería considerablemente atenuada y aun, con ciertas dosis, completamente aniquilada por la presencia de este lipoide (*Iscovesco*).

También experimentos *in vitro*, han permitido a *Bordu y Flandin* demostrar que la acción antihemolítica de los sueros normales se ejercía por intermedio de la coleslerina contenida en los mismos.

La acción antitóxica de la coleslerina sería, según esto, un efecto indirecto de su poder antihemolítico: sería un protector

natural y eficaz de los glóbulos rojos que conservarían, gracias a ella, toda su capacidad biológica de defensa en presencia de las intoxicaciones exógenas.

La clínica ha contribuido igualmente a dilucidar este punto, registrando las modificaciones de la tasa de colesterina en los diversos estados patológicos.

Para este estudio, ha bastado seguir cuantitativamente las variaciones del lipoide en el suero sanguíneo por ser este medio circulante el que puede servir de mejor índice para el metabolismo de la colesterina movilizada desde los diferentes órganos y tejidos.

Se ha constatado así una *hipocolesterinemia*:

- en el período agudo de las infecciones (*Chauffard, Grigaut*);
- en la tuberculosis febril, especialmente en sus formas graves, y en general, en todos los procesos caquetizantes (*Chauffard, Grigaut*);
- durante el curso del tratamiento digitálico en las cardiopatías descompensadas (*Roch, Gautier y Ferrière*);
- en algunos casos de diabetes (*Bacmeister y Henes*).

Se observa, en cambio, *hipercolesterinemia*:

- en el embarazo y el puerperio (*Chauffard, Obahewitch, Klinkert*);
- en la nefritis crónica con hipertensión (*Chauffard, Widal, Weill y Laudat, Obahewitch, Bacmeister y Henes*);
- en la arterio-esclerosis, y especialmente, en sus localizaciones renales (*Klinkert*);
- en las enfermedades infecciosas agudas durante el período de defervescencia y la convalecencia (*Chauffard, Laroche y Grigaut, Rousaud y Cabanis*);
- en la diabetes con lipemia (*Grigaut, Obahewitch*);
- en las icterias por retención y en la litiasis biliar (*Chauffard, Laroche y Grigaut, Obahewitch, Klinkert*);
- en el alcoholismo experimental (*Ducceschi*) y en el alcoholismo crónico (*Ducceschi y Barilari*).

La hipercolesterinemia que acompaña a algunos de estos procesos ha sido interpretada como la mejor prueba de su función antitóxica. En efecto, en los estados infecciosos, como la fiebre tifoidea, la tasa de la colessterina sube gradualmente a partir del tercer septenario, mostrándose estrechamente relacionada con la aparición en el suero de las reacciones de inmunidad (*Rousaud y Cabanis*). En los casos de perforación intestinal, vuelve bruscamente a descender por debajo de la normal. Lo mismo se observa en la gravidez, adonde la tasa de la colessterina baja súbitamente en los tres o cuatro días consecutivos al alumbramiento, mientras se muestra particularmente alta en los últimos meses del embarazo y en los primeros días subsiguientes del puerperio. En cambio, los estados que se caracterizan por la disminución constante de las defensas antitóxicas, como la tuberculosis, se acompañan de marcada hipocolesterinemia.

§

Nosotros hemos creído aportar alguna contribución personal al estudio de este punto, sintetizando nuestras observaciones experimentales sobre el metabolismo de la colessterina en la intoxicación por el fósforo.

Para este efecto, hemos seguido en doce perros las modificaciones que podía sufrir la tasa de la colessterina en el suero y en algunas de las principales vísceras: hígado, riñón, cápsulas suprarrenales, bajo la influencia del agente tóxico inyectado.

La colessterinemia era previamente determinada en el suero normal de los animales en experiencia y seguida después de inyecciones sucesivas de fósforo en substancia hasta que el animal era sacrificado.

Al mismo tiempo, se investigaba, después de la muerte, la proporción en colessterina de las diferentes vísceras señaladas, habiéndose fijado de antemano las cifras normales aproximativas por determinaciones hechas sobre animales indemnes.

La substancia empleada para la intoxicación experimental de los perros era el fósforo puro, diluído en aceite de olivas al baño maría, y en la proporción de una parte de metaloide por cien de disolvente. Esta solución se inyectaba, debajo de la piel del animal, en cantidades variables desde 1 milígramo hasta 1 centígramo de substancia activa por kilogramo de peso; estas cantidades se inyectaban a dosis refractas o macizas, y la absorción del soluto se producía con rapidez y en condiciones bastante satisfactorias. Solamente en un caso (observación VIII) las últimas inyecciones practicadas encontraron en el animal dificultades para la absorción y determinaron verdaderos quistes oleosos subcutáneos, lo que, unido a la enorme resistencia orgánica ofrecida por el perro a la intoxicación (se habían inyectado 0.22 gramos de fósforo activo en el plazo de un mes), pudo hacer creer que las últimas dosis de tóxico no fueran absorbidas.

El procedimiento que adoptamos para la extracción de la colessterina del suero es el de *Grigaut*, modificado solo por una extracción más prolongada por el éter; y es también el mismo que empleamos para separar la colessterina de las vísceras, en las cuales realizamos hasta tres agotamientos sucesivos por el éter.

Para la determinación de colessterina, empleamos el mismo procedimiento de *Grigaut*, con las modificaciones necesarias para adaptarla al empleo del aparato colorimétrico de *Hélliges* (de Friburgo), construido según las indicaciones de *Autenrieth-Königsberger*, cuya escala graduada, referida a una tabla de valores absolutos, nos ha simplificado considerablemente la colessterinimetría.

Los resultados de los experimentos realizados se expresan en la continuación.

PERROS NORMALES

A. Tasa de colessterina en el suero.

I. Perro foxterrier, blanco, más bien jóven, de 11.500 gramos. Co = 1.71 o/oo.

II. Perro lanudo, chico, viejo, de 6.500 grms. Co = 1.68 o/oo.

III. Perro de caza, joven, de 11.600 grms. Co = 2.26 o/oo.

B. Tasa de colessterina en las vísceras.

	Hígado	Cápsulas suprarren.	Riñón (1)
I. Perro normal, adulto, de peso medio.	3,55 ‰	48,16 ‰	3,08 ‰
II. Perro normal, adulto, de peso medio.	2,55 ‰	42,64 ‰	—
III. Perro lanudo, viejo, de 16 kilos (2)	—	67,68 ‰	—
IV. Perro normal, más bien viejo, peso medio. . . .	4,50 ‰	71 ‰	5 ‰

PERROS INTOXICADOS POR EL FOSFORO

I. Perro de caza, negro, más bien jóven; 19.700 gramos.

Colessterina en el suero normal = 1.62 o/oo.

Se inyectan 9 centímetros cúbicos de la solución oleo-fosforada al 1 o/0, en 9 inyecciones espaciadas en un período de 16 días; equivalente por todo a 4½ miligramos de fósforo por kilogramo de peso.

Después de la 5ª inyección (2½ miligramos de Ph por kilogramo de peso) el animal está triste y abatido; el pelaje aparece

(1) En todos los dosajes de Co realizados sobre el riñón, hemos empleado exclusivamente la substancia cortical.

(2) Este animal fué sacrificado por la estricnina; todos los de las demás experiencias lo han sido por sangría blanca.

seco e hirsuto, hay temblor, pero no hay ictericia, ni coluria. Peso: 16.400 gramos. *Colesterina en el suero* = 1.80 0|00.

Después de la 7ª inyección, se acentúa el decaimiento del estado general; el animal come poco. Después de la 8ª inyección, el peso es de 14.500 gramos; no hay ictericia.

Después de la 9ª inyección, al 16º día de experiencia, se sacrifica el animal. Peso: 14 kilos. El hígado presenta degeneración por áreas. *Colesterina en el suero*: 2.11 0|00; *en el hígado*: 2.86 0|00; *en las cápsulas suprarrenales*: 117 0|00; la muestra de riñón se perdió.

II. Perro fox-terrier, gordo, más bien joven; 20.750 gramos.

Colesterina en el suero normal (hemolizado): 2.35 0|00.

Se inyectan 7 c.c del soluto oleo-fosforado al 1 0|0, en dos inyecciones de 0.02 gr. y 3 de 0.01 gr. y con intervalos de dos días entre cada una. El total de fósforo inyectado equivalente a 3 1|3 miligramos de substancia activa por kilogramo de peso.

Después de la 3ª inyección (2 miligramos de Ph por kgr. de peso) hay ictericia marcada.

Después de la 4ª inyección (casi 3 miligramos de Ph por kgr. de peso) el animal vomita y rehusa el alimento. Peso: 18.500 gramos. *Colesterina en el suero*: 0.88 0|00.

Después de la última inyección (3 1|3 miligramos de Ph por kgr. de peso), el estado general se agrava: no come, hay hemorragias por las heridas del cuello; la prueba de Löwi (*instilación* de 2 a 3 gotas de adrenalina en una de las conjuntivas) resulta positiva. Peso: 17.100 gramos.

Se sacrifica al 13º día. Peso: 17 kilos. Hígado totalmente degenerado; degeneración grasa por áreas en las cápsulas suprarrenales y riñones; la vejiga distendida está llena de orina color caoba; las mucosas y la piel están fuertemente teñidas de amarillo. *Colesterina en el suero*: 0.98 0|00; *en el hígado*: 6.79 0|00; *en las cápsulas*: 75.70 0|00; *en el riñón*: 4.50 0|00.

III. Perro de caza, negro, joven. Peso: 16 kilos.

Colesterina en el suero normal: 1.64 0|00.

Se inyectan 2½ c.c. del soluto oleo-fosforado al 1 0|0 con dos días de intervalo; equivalente a poco más de 1½ miligramo de fósforo por kilogramo de peso.

Después de la primera inyección (cerca de un miligramo de Ph por kgr. de peso), hay diarrea.

Al tercer día de experiencia, después de la 2ª inyección (1½ mmgr. de Ph por kgr. de peso) muere el animal casi súbitamente.

No se determinó la colessterina del suero en el momento de la muerte.

El hígado estaba degenerado pero en islotes.

La colessterina en el hígado era: 3.80 0|00; *en las cápsulas suprarrenales*: 22.50 0|00.

IV. Perro mestizo, joven, de 14.600 gramos.

Colesterinemia normal (suero ligeramente lipémico): 1.97 0|00.

Se inyectan 5 c.c. del soluto oleo-fosforado al 1 0|0, con dos días de intervalo entre cada inyección de 1 c.c.; equivalente en total a 3½ miligramos de fósforo por kgr. de peso.

El perro come y se mantiene en buen estado. Después de la 4ª inyección (casi 3 mmgr. de Ph por kgr. de peso) el perro se muestra triste y decaído, pero no icterico. Peso: 13.075 gramos.

Al 11º día de experiencia, 3 días después de la 5ª inyección (3½ mmgr. de Ph por kgr. de peso), el estado general ha decaído brusca y enormemente. Peso: 10.900 gramos. Hay ligera icteria; actitudes estereotipadas, temblor, parálisis del tren posterior, rehusa el alimento desde el día antes.

Se sacrifica, encontrándose los tejidos secos y casi exangües y el hígado totalmente degenerado.

Colesterina en el suero: 1.99 0|00; *en el hígado*: la presen-

cia de un cuerpo extraño enmascara la reacción de *Liebermann*; en las cápsulas 19.90 0|00; en el riñón: 3.36 0|00.

V. Perro lanudo, faldero, algo viejo. Peso: 7.750 gramos.

Colesterinemia normal: 1.68 0|00.

Se inyectan 4 c.c. del solulo oleo-fosforado al 1 0|0, con dos días de intervalo entre cada inyección de 1 c.c.; el total de fósforo inyectado equivale a poco más de 5 miligramos por kilogramo de peso.

Desde el principio de la experiencia el animal come poco; después de la 1ª inyección, decae visiblemente; después de la 2ª, aparece triste, abatido y rehusa en absoluto el alimento. Peso: 6.900 gramos.

Después de la 3ª, el peso ha descendido a 6.300 gramos; no hay ictericia.

Al 8º día de experiencia, después del 4º c.c. de soluto oleo-fosforado inyectado, el perro muere durante la noche, sin que sea posible recoger suero para determinar en él la colessterinemia.

El hígado presenta signos de degeneración difusa.

Colesterina en el hígado: 5.42 0|00; en las cápsulas supra-
renales: 23.60 0|00; en el riñón: 1.97 0|00.

VI. Perro mestizo, adulto, de 10.600 gramos.

Colesterinemia normal: 1.59. (Este animal había sufrido poco antes una sangría de 150 a 200 c.c.).

Se inyectan 7 c.c. del soluto oleo-fosforado al 1 0|0 en un plazo de 20 días, con un intervalo de 2 días entre cada una de las 5 primeras, y de 5 días, entre las 2 últimas. El total de substancia activa inyectada, equivale a 6½ miligramos de fósforo por kilogramo de peso.

A consecuencia de la primera sangría, el animal quedó algo abatido, rehusó dos días los alimentos; pero después, vuelve a comer y se repone.

Después de la 2ª inyección; el perro se muestra anémico.

pero en regular estado general. No presenta ictericia. Peso: 10.100 gramos.

Después de la 3ª, el perro se repone en su estado general, muestra apetito. Peso: 10 kilos.

Después de la 4ª, el peso desciende a 9.800 gramos, se pone triste, pero come. No hay tinte icterico.

Después de la 5ª inyección de 0.01 gr. de fósforo (5 miligramos de substancia activa por kgr. de peso), aparece el tinte icterico; el animal se muestra decaído. Se extraen 30 c.c. de sangre para dosar la colessterina; el líquido sale con presión muy baja.

Colessterina en el suero: 2.50 0|00.

Después de la 6ª inyección de 0.01 gr. de fósforo, el perro ha enflaquecido más, pero la ictericia disminuye y el estado general parece mejorar. Hay apetito y algunos movimientos vivaces.

Se sacrifica al 24º día de experiencia, al 4º después de la 7ª inyección de 0.01 gr. de fósforo, cuando había desaparecido la ictericia. El hígado se muestra poco degenerado y en áreas.

Colessterina en el suero (todavía icterico): 2.45 0|00; *en el hígado* (1): 5.12 0|00?; *en las cápsulas suprarrenales*: 94.10 0|00; *en el riñón*: 3.87 0|00.

VII. Perro joven, mestizo, en muy buen estado de nutrición. Peso: 9.950 gramos.

Colessterina en el suero normal: 1.70 0|00.

Se inyectan 0.10 gr. de fósforo (10 c.c. del soluto oleofosforado al 1 0|0) en un plazo de 15 días, 2 inyecciones de 1½ centígramo con 2 días de intervalo, y las 7 restantes de 0.01 gr.

(1) La reacción aparece enmascarada por la presencia del cuerpo (derivado de la colessterina?), cuyo soluto clorofórmico da intensa e instantánea coloración azul de Prusia en presencia del anhídrido acético y el ácido sulfúrico. Esta coloración es fugaz, siendo substituída por el color verde de la reacción de *Liebermann*, pero con un tono parduzco.

En todo se inyectó poco más de *un centígramo* por kilogramo de peso (!).

Después de la 1ª inyección (1½ centígramo), el animal ha

Después de la 8ª inyección (9 centígramos de Ph!), el peso es de 8.150 gr.

Después de la 2ª inyección (3 centígramos de Ph), el peso ha descendido a 9.750 gramos, pero el animal come y duerme bien. No hay ictericia.

Después de la 3ª inyección (4 centígramos de Ph), el peso desciende a 9.550 gramos. El apetito empieza a declinar.

Después de la 4ª inyección (5 miligramos de substancia activa por kgr. de peso), el perro conserva todavía un buen estado general. No hay ictericia. *La colessterina en el suero es 2.13 o|oo.*

Después de la 5ª inyección (0.06 gr. de Ph) el peso ha descendido a 8.800 gramos, hay decaimiento visible, después de 2 días de inapetencia, vuelve a comer. La orina no revela albúmina, bilis, ni glucosa.

Después de la 8ª inyección (9 centígramos de Ph!), el peso es de 8.150 gr.

Dos días después de la última inyección, habiéndosele administrado por todo 10 centígramos de fósforo, el perro se muestra abatido, rehusa los alimentos, no muestra ictericia aparente. Peso: 7.850 gramos.

Se sacrifica por sangría: en las mucosas decoloradas aparece el tinte icterico. El hígado se muestra con islotes de degeneración grasa bastante avanzada.

Colesterolina en el suero (ictérico): 2.17 o|oo; en el hígado: 3.64 o|oo; en las cápsulas suprarrenales: 126.50 o|oo; en el riñón: 4.32 o|oo.

VIII. Perro mestizo, adulto, más bien joven. Peso: 21.750 gramos.

Colesterolina en el suero normal: 2.80 o|oo.

Se inyectan 22 centígramos de fósforo en 14 inyecciones: 1

de 2 centigramos, 9 de 1 centígramo con dos a tres días de intervalo, 2 de 2 centigramos con 4 días de intervalo y 2 de $3\frac{1}{2}$ centigramos con otros 4 días de intervalo. En todo, poco más de 1 centígramo de fósforo por kilogramo de peso.

Después de la 9ª inyección (10 centigramos de fósforo por kgr. de peso) el peso es de 20.200 gramos. No hay ictericia.

Después de la 3ª inyección (4 centigramos de fósforo) el animal se muestra triste y abatido, pero come. Peso: 21.200 gramos. *La colessterina en el suero es de 3.36 0|00.*

Las inyecciones sucesivas no determinan modificaciones apreciables en el estado general. Se observa en el paraje de inyección la formación de abscesos subcutáneos, que por expresión dejan fluir un líquido oleoso.

A los 31 días de experiencia, se sacrifica el animal por sangría: en las conjuntivas decoloradas aparece un ligero tinte subictérico. El hígado se muestra apenas degenerado. Pequeños islotes tienden a tomar una coloración amarilla y alternan con un fino puntillado rojo.

Colessterina en el suero (lactescente): 2.34 0|00; en el hígado: 2.70 0|00; en las cápsulas suprarrenales: 121 0|00; en el riñón: 3.32 0|00.

IX. Perro falderito, joven, de 5.150 gramos de peso.

Colessterina en el suero normal: 1.65 0|00.

Se inyectan $3\frac{1}{2}$ centigramos de fósforo en 2 días, en dos inyecciones de $2\frac{1}{2}$ y 1 centígramo respectivamente. En todo, casi 7 miligramos de substancia activa por kilogramo de peso.

Al día siguiente de la 1ª inyección ($2\frac{1}{2}$ centigramos de Ph), el perro ha perdido 50 gramos, se muestra muy débil, triste y abatido; hay temblor, el animal se tiene mal de pie. No hay ictericia.

Al día siguiente de la 2ª inyección ($3\frac{1}{2}$ centigramos de Ph) se sacrifica el perro. Peso: 5 kilos. Las víceras ofrecen un fuerte olor aliáceo característico del fósforo; el hígado presenta

ligeras trazas de degeneración bajo la forma de un piqueteado amarillento :

Colesterina en el suero : 2.05 0|00; *en el hígado* : 3.50 0|00; *en las cápsulas suprarrenales* : 71 0|00; *en el riñón* : 5.16 0|00.

X. Perro mestizo, joven, de 6.450 gramos.

Colesterina en el suero normal : 2.17 0|00.

Se practican dos inyecciones del soluto oleo-fosforado al 1 0|0: la 1ª de 2½ centímetro cúbicos, la 2ª al día siguiente, de 1 c.c. Total de fósforo inyectado: 3½ centigramos, equivalente a 5½ miligramos de substancia activa por kilogramo de peso.

Al día siguiente de la 2ª inyección, el animal se conserva todavía en perfectas condiciones: tiene apetito, come y duerme bien; no hay ictericia. No hay grandes modificaciones apreciables del peso (6.300 gramos).

Se sacrifica, encontrándose apenas una ligera congestión en las víceras; el hígado no presenta otros síntomas de degeneración que un fino puntillado amarillento. El suero es lactecente, pero no hay coloración icterica.

Colesterina en el suero : 3.16 0|00; *en el hígado* : 3.28 0|00; *en las cápsulas suprarrenales* : 76 0|00; *en el riñón* : 4.62 0|00.

XI. Perro lanudo, blanco, viejo, de 10.350 gramos.

Colesterina normal en el suero : 1.20 0|00 (1).

Se practican, con dos días de intervalo, 2 inyecciones de 2 c.c. cada una del soluto oleo-fosforado al 1 0|0. En total, 4 centigramos de fósforo, equivalente a 4 miligramos más o menos de substancia activa por kilogramo de peso.

Al 2º día después de la 2ª inyección, el perro se muestra seriamente enfermo: está triste, rehusa el alimento, tiene vómitos y decae visiblemente. Peso: 9.500 gramos.

Se le sacrifica, encontrándose en el hígado zonas muy difun-

(1) ¿Hipocolesterinemia senil?

cidas de degeneración grasosa; el suero es icterico aunque el animal no presentara en vida trazas de ictericia.

Colesterina en el suero: 0.85 0|00; *en el hígado*: 4.60 0|00; *en las cápsulas suprarrenales*: 30 0|00; *en el riñón*: 3.77 0|00.

XII. Perro de caza, castaño, joven. Peso: 4.950 gramos.

Colesterina en el suero normal: 2.33 0|00.

Tres días después de sangrado para la obtención del suero, el perro recobra peso y llega a 5.150 gramos.

Se practica entonces una sola inyección de 1 c.c. del soluto oleo fosforado al 1 0|0. En todo, 1 centígramo de fósforo, equivalente a 2 miligramos de substancia tóxica por kilogramo de peso.

Dos días después el perro se muestra enfermo; no come; al día siguiente hay tinte icterico, paresia vesical, torpeza absoluta en los movimientos. Peso: 4.900 gramos.

Se sacrifica, encontrándose el hígado totalmente degenerado. La sangre no coagula después de 24 horas; el suero es icterico.

Colesterina en el suero: 1.45 0|00; *en el hígado*: 5.09 0|00; *en las cápsulas suprarrenales*: 16 0|00; la muestra de riñón se pierde.

SINOPSIS DE LAS OBSERVACIONES

N.º de orden	Peso	Ph inyectado por kgr. de peso	TASA DE LA COLESTERINA						Ictericia	Lesiones hepáticas	
			En el suero			En los órganos					
			Normal Antes de expe- riencia	Después de la experien.		En el hígado	En las cápsulas suprarren.	En el riñón			
	A los días	Cantidad	Al sacriflo. Cantidad								
I	19,750	4 1/2 mmg.	1,62 ‰	8	1,80 ‰	2,11 ‰	2,86 ‰	117 ‰	Se perdió	No hubo	Degeneración poco avan- zada, por áreas
II	20,750	3 1/3 »	2,35 »	7	0,88 »	0,98 »	6,79 »	75,70 »	4,50 ‰	Intensa desp. de de 5 cent. de Ph.	Degeneración total é in- tensa
III	16,000	1 1/2 »	1,64 »	Muerte súbita en el cur- so de la experiencia			3,80 »	22,50 »	Se perdió	No hubo	Principio de degeneración en áreas
IV	14,000	3 1/2 »	1,97 »	—	—	1,99 ‰	No se pu- do dosar	19,90 »	3,56 ‰	Ligera ictericia	Degeneración total
V	7,750	5 »	1,68 »	Muerte en el curso de la experiencia			5,42 ‰	23,60 »	1,97 »	No hubo?	Degeneración por placas, pero difusa
VI	10,600	6 1/2 »	1,59 »	9	2,50 ‰	2,45 ‰	5,12 »	94,10 »	3,87 »	Si, después de 5 centgr. de Ph. des- apareció más tarde	Escasa degeneración por placas
VII	9,960	1 centg.	1,70 »	7	2,13 »	2,17 »	3,64 »	126,50 »	4,32 »	Ligerísima	Islotes de degeneración muy difundidos
VIII	21,750	1 »	2,80 »	5	3,36 »	2,34 »	2,70 »	121 »	3,32 »	Ligerísima	Apenas degenerado
IX	5,150	7 mmgr.	1,65 »	—	—	2,05 »	3,50 »	71 »	5,16 »	No hubo	Principio de degeneración
X	6,450	5 1/2 »	2,17 »	—	—	3,16 »	3,28 »	76 »	4,62 »	No hubo	id id id
XI	10,350	4 »	1,20 »	—	—	0,85 »	4,60 »	30 »	3,77 »	Colemia	Degeneración por zonas, muy difundida
XII	4,950	2 »	2,33 »	—	—	1,45 »	5,09 »	16 »	Se perdió	Ictericia franca	Degeneración total

RESUMEN DE LAS EXPERIENCIAS

El resumen de nuestras experiencias, que damos sintéticamente en el cuadro adjunto, puede expresarse de la siguiente manera:

1. En los perros de las observaciones I, VI, VII y VIII *se constata una fuerte resistencia orgánica a la intoxicación*. La resistencia se traduce por una larga supervivencia y relativa conservación del estado general, a pesar de la administración de fuertes dosis de fósforo, que oscilan entre $\frac{1}{2}$ y 1 centígramo de substancia tóxica por kilogramo de peso.

Este aumento de resistencia orgánica, se acompaña anatómicamente de una igual resistencia en los parénquimas, y en especial en el hígado, a la invasión por procesos degenerativos de origen tóxico. *El parénquima hepático se muestra poco y parcialmente degenerado.*

La colesterinemia, en las cuatro observaciones, sigue paralela al aumento de resistencia anti-tóxica; correlativamente, está aumentada también la cantidad de colesteroína en las cápsulas suprarrenales.

2. En las observaciones II, III, IV, V, XI y XII, se observa, por el contrario, disminución de la resistencia orgánica a la acción tóxica.

Los perros III y V mueren casi súbitamente en el curso de la experiencia con solo inyecciones de 1 y 5 miligramos de fósforo por kilogramo de peso; no se puede obtener suero para dosar la colesteroína en el momento de la muerte, pero la tasa de este lipóide en las vísceras, está disminuída. Los perros XI y XII, después de administrarles dosis de 2 y 4 miligramos de fósforo por kilogramo de peso, son sacrificados inmediatamente en vista de la gravedad del estado general. Igualmente, los perros II y IV son sacrificados después de inyectárseles dosis de poco más de

3 miligramos de fósforo por kilogramo de peso, en vista de presentar fenómenos graves de intoxicación.

En todos ellos se constata *degeneración difusa y avanzada del hígado, disminución de la colessterina en la sangre y en las cápsulas suprarrenales.*

3. Las observaciones IX y X no permiten establecer claramente el grado de resistencia orgánica a la intoxicación. Ambos animales son sacrificados al segundo día de sufrir inyecciones macizas de fósforo, equivalentes a 4 y 5½ miligramos de sustancia activa por kilogramo de peso. Pero en las dos *se constata, como reacción a la introducción del agente tóxico, aumento de la colessterina en la sangre, en las cápsulas; proceso poco avanzado de degeneración del hígado.*

En una palabra, las observaciones I, VI VII, VIII, IX y X, permiten comprobar una relación estrecha entre estos fenómenos: *resistencia orgánica a la intoxicación, resistencia del hígado a la degeneración tóxica, aumento de la colessterina en la sangre y en las cápsulas.*

Las observaciones II, III, IV, V, XI y XII, establecen la existencia de los fenómenos opuestos: *disminución de la resistencia orgánica a la acción tóxica, degeneración difusa y rápida del hígado, disminución de la tasa de la colessterina en la sangre y en las cápsulas.*

CONCLUSIONES

I. La intoxicación por el fósforo, como otros procesos tóxicos, de origen exógeno o endógeno, determina modificaciones cuantitativas del valor de Co en el suero y las vísceras de los animales en experiencia.

II. Estas modificaciones están relacionadas con la evolución del proceso de intoxicación. a) Existe hipercolesterinemia en los

casos de mayor resistencia antitóxica (obs. I, VI, VII, VIII, IX y X). b) Existe hipocolesterinemia en los casos en que esa resistencia antitóxica está disminuída (obs. II, XI y XII).

III. El valor de Co en las cápsulas suprarrenales es paralelo a la colesterinemia: aumenta con la mayor resistencia del organismo a la intoxicación (obs. I, VI, VII, VIII, IX y X), disminuye con la menor capacidad de las defensas antitóxicas (obs. III, IV, XI y XII).

IV. El valor de Co en el hígado parece invertido en proporción a la colesterinemia y a la colesterinepinefria y está en relación con el grado de desarrollo del proceso degenerativo tóxico. Disminuído en la degeneración parcial (obs. I y VIII, coincidiendo con aumento de Co en la sangre y en las cápsulas), aparece aumentado en la degeneración avanzada o total (obs. II, V, XI y XII, coincidiendo con disminución de Co en la sangre y en las cápsulas).

V. El valor de Co en el riñón se muestra paralelo al de las cápsulas suprarrenales (obs. II, VI, VII, VIII, IX y X, de aumento correlativo, obs. V, de disminución paralela).

VI. El valor de Co en el suero es independiente de la ictericia que acompaña al proceso degenerativo del hígado (obs. II, XI y XII, hipocolesterinemia con ictericia; obs. I, IX y X, hipercolesterinemia sin ictericia; obs. IV, colesterinemia normal con colemia).

VII. Existe una relación aparente entre el valor de Co en el suero y el estado degenerativo del hígado (obs. I, VI, VII, VII, IX y X, hipercolesterinemia con hígado poco degenerado; obs. II, XI y XII, hipocolesterinemia con hígado muy degenerado).

VIII. El valor de Co en el suero se realiza independiente del estado de ayuno del animal (obs. I y VI, hipercolesterinemia con ayuno).
