

# LA PRODUCCION DE BALANCES NEGATIVOS DE COLESTEROL COMO POSIBLE TERAPEUTICA DE LA ARTERIOESCLEROSIS EN EL HOMBRE\*

por los doctores

M. R. MALINOW, B. MARTINEZ y D. WERBIN

La arterioesclerosis constituye una afección sumamente grave, por ser la causa de muerte más frecuente entre las personas adultas de nuestra sociedad y por ser además, después de las enfermedades mentales y tal vez de las reumáticas, la causa más frecuente de invalidez<sup>1</sup>. La terapéutica de esta importante afección es prácticamente nula en la actualidad, limitándose a tratar, cuando ello es todavía posible, las complicaciones que resultan de las oclusiones, estenosis o dilataciones arteriales. Frente a esta aparente imposibilidad terapéutica, ciertos avances recientes en el campo de la arterioesclerosis experimental<sup>2</sup>, dejan entrever, sin embargo, algunos mecanismos susceptibles, tal vez, de ser aplicados con éxito en el hombre. Antes de relatar los resultados de la presente investigación, creemos oportuno recordar algunos hechos relacionados con el mecanismo de la arterioesclerosis. Para ello veremos sucesivamente y en forma somera: A) las relaciones existentes entre arterioesclerosis y colesterol, B) el metabolismo del colesterol y C), la reducción del colesterol en el organismo como posible terapéutica de la arterioesclerosis.

A) *Relación entre arterioesclerosis y colesterol* (véase una exposición más detallada y bibliografía en <sup>3</sup>). — Si bien es discutible el papel iniciador del colesterol en la génesis de la arterioesclerosis primitiva del hombre, ya que se han descrito<sup>4-5</sup> lesiones arteriales sin aumento local de lipoides, que nosotros mismos hemos comprobado también en la arterioesclerosis espontánea del pollo<sup>8</sup>, en las lesiones avanzadas, los lípidos se encuentran aumentados<sup>9-11</sup>.

Además de la demostración histológica y química del alto contenido de colesterol existente en las lesiones arterioescleróticas, apoyan también una relación, los hechos siguientes: a) en los sujetos con lesiones arterioescleróticas, comprobadas clínica y patológicamente,

\* Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe". Policlínico Ramos Mejía, Buenos Aires, Jefe: Profesor Dr. Blas Moia. El Departamento de Investigaciones es parcialmente subvencionado por la Asociación Cardiológica Inchauspe.

el colesterol sanguíneo tiene frecuentemente valores más elevados que en los grupos controles o se encuentra distribuido en partículas lipoproteicas anormales.

b) Existe un grupo de afecciones asociadas con un aumento y severidad de lesiones arterioescleróticas, cuyo nexo común es la hipercolesterolemia, como sucede en la diabetes, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, nefrosis e hipercolesterolemia familiar e idiopática.

c) Por último, el único procedimiento capaz de producir experimentalmente arterioesclerosis en distintas especies —salvo en el mono— ha sido mediante la ingestión de colesterol.

B) *Metabolismo del colesterol.* — El colesterol que se deposita en las arterias proviene presumiblemente de la sangre y tiene en la misma, dos orígenes. Esta distinción, en realidad, es algo artificial pues una vez incorporado al organismo, dicha diferenciación no se mantiene <sup>12</sup>.

a) El colesterol exógeno proviene de los alimentos y se puede demostrar que cuando se administra colesterol a un animal, aumenta su concentración en la linfa y en la sangre <sup>13</sup> y se deposita en las arterias y en distintos órganos <sup>14</sup>. También aumenta la colesterolemia cuando se administran sólo grasas neutras <sup>15-16</sup>, por lo que se supone que el colesterol interviene, también, en el transporte intestinal de las grasas. La elevación del nivel plasmático es sólo transitoria por la intervención de mecanismos de regulación desconocidos.

b) La otra fuente del colesterol sanguíneo es el propio organismo, como se ha comprobado, demostrando la síntesis de colesterol endógeno mediante isótopos radioactivos en los tejidos de ratas y ratones <sup>17</sup>. Posteriormente, se ha demostrado tal síntesis in vitro en secciones de hígado, piel e intestino <sup>18</sup> así también como en hígado <sup>19</sup>, adrenales, riñón, testículo, intestino delgado y piel de la rata <sup>20</sup> y en la aorta del conejo <sup>21</sup>. En realidad, todos los tejidos suficientemente estudiados, han mostrado síntesis del colesterol. Dicha síntesis, controlada por factores desconocidos, prosigue a pesar de la administración de colesterol exógeno <sup>18</sup>, aunque más lentamente cuando la administración es masiva <sup>14</sup>.

c) Depósito, transformación, destrucción y excreción del colesterol. El colesterol sanguíneo, y extrapolando, también el del organismo in toto, es una expresión del balance que existe entre el colesterol absorbido o sintetizado en el organismo, que tiende a elevar su nivel, y de las influencias que tienden a disminuirlo, o sea, por

depósito, transformación, excreción o destrucción. Puede este material depositarse en ciertos tejidos como se ha demostrado en arterias de conejo<sup>14</sup>, hígado, bazo, venas, etc.<sup>5, 22</sup>, en cuyo caso, los balances sanguíneos y corporal no son paralelos. Puede también, posiblemente, transformarse en ácidos biliares, hormonas femeninas, etc.<sup>23</sup>. Es, asimismo, destruido, como se ha demostrado en el hombre<sup>24</sup>, pollos<sup>25</sup>, conejos<sup>26</sup>, gatos<sup>27</sup> y ratones<sup>25</sup>. Una fase muy importante en el metabolismo del colesterol, por último, está constituida por la excreción intestinal: parte del colesterol ingerido, junto con una fracción no conocida del sintetizado en el organismo es excretado por vía digestiva, transformándose, en su mayor parte en coprosterol. Los esteroides de las heces tienen, así, un triple origen<sup>28</sup>, a) el colesterol y los esteroides vegetales no absorbidos; b) el colesterol de la bilis que no es reabsorbido y c) el colesterol excretado por las paredes intestinales y no reabsorbido<sup>29</sup>. El coprosterol, no es absorbido por las paredes intestinales<sup>30-31</sup> y es un producto de reducción del colesterol a través de la formación de colesteno y coprostanol, por la acción de las bacterias intestinales<sup>32-33</sup>. La transformación colesterol-coprosterol, se ve favorecida por ciertos extractos de cerebro e hidrocarburos<sup>35</sup> y retardada por sulfamídicos y arsenicales<sup>36</sup>.

C) *La reducción del colesterol en el organismo como posible terapéutica de la arterioesclerosis.* — La arterioesclerosis no constituye un trastorno irreversible como lo prueban múltiples experiencias animales (ver bibliografía en<sup>3</sup>), pudiéndose, en consecuencia, esperar también la regresión, detención y prevención de las lesiones en el hombre. Debido a las relaciones ya citadas entre arterioesclerosis y colesterol, se han efectuado distintas tentativas de modificar las lesiones vasculares a través del metabolismo del colesterol. No discutiremos la pretendida acción de compuestos lipotrópicos por los resultados negativos comunicados por distintos investigadores<sup>37-38</sup>. Veremos sólo, los efectos de la reducción del colesterol alimenticio, de la heparina y del aumento de la excreción digestiva de este compuesto.

a) Reducción del colesterol alimenticio. — La reducción del colesterol alimenticio se ha empleado como un medio de disminuir el colesterol en el organismo. Sin embargo, los resultados terapéuticos (salvo en pacientes con hipercolesterolemia muy marcada) son objetables, porque no disminuye la síntesis del colesterol endógeno<sup>25</sup> y porque no se ha demostrado, en el hombre, una relación

estrecha entre el colesterol exógeno y las lesiones arteriales, ya que, en pacientes coronarios, la ingestión de colesterol puede ser menor que en pacientes no coronarios <sup>39</sup>. Además, la sólo administración de aceites vegetales, aumenta la colesterolemia de sujetos con niveles sanguíneos disminuídos por dietas pobres en colesterol <sup>40</sup>. Por último, desde el punto de vista práctico, las dietas sin colesterol y sin grasas, son extremadamente desagradables y difíciles de mantener por períodos prolongados.

b) Disminución del colesterol sanguíneo por heparina. La heparina endovenosa aumenta la transparencia del plasma reduciendo la lipemia post-alimenticia <sup>41, 42</sup>. Dada a conejos alimentados con dietas ricas en colesterol, disminuye la frecuencia de arterioesclerosis <sup>43</sup>. Esta acción se efectúa aparentemente por intervenir en el metabolismo de las lipoproteínas de alto Sf, disminuyendo éstas y aumentando las de menos de 10 Sf, sin modificarse la cantidad total de lípidos plasmáticos <sup>43</sup>. A similares resultados se llega con el triburón <sup>44</sup>. Sin embargo, estos cuerpos actúan sólo en la hiperlipemia post alimenticia, siendo desconocida su acción sobre el colesterol tisural.

c) Aumento de la excreción del colesterol. Debido a que, además del colesterol de los alimentos, existe en el intestino una gran cantidad de colesterol proveniente de la bilis y de las propias paredes intestinales, se ha pensado en impedir su reabsorción ulterior mediante su transformación en coprosterol, que no es absorbido. De esta manera, pueden efectuarse balances negativos de colesterol, pues se actúa no sólo sobre la fracción exógena sino también, sobre el sintetizado en el organismo. En el pollo, la administración de polvos de cerebro impide la aparición de hipercolesterolemia y arterioesclerosis secundaria a la ingestión de colesterol <sup>2</sup>. Nosotros hemos administrado en el hombre polvo desecado de cerebro (cerebro de vacuno desprovisto de colesterol por extracción etérea [I.S.A.]) y hemos comprobado una disminución de la colesterolemia (Ver Tabla I y Cuadro I).

#### MATERIAL Y METODO

Se eligió un grupo de 8 pacientes internados en el Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe" por diversas cardiopatías, sometidos durante el presente experimento a una dieta variada y uniforme. Se descartaron luego 3 enfermos por no habersele podido practicar los exámenes sanguíneos en los períodos establecidos. En los 5 pacientes restantes se efectuó un período de control de 6 días y se extrajeron tres muestras sanguíneas en ayunas, determi-

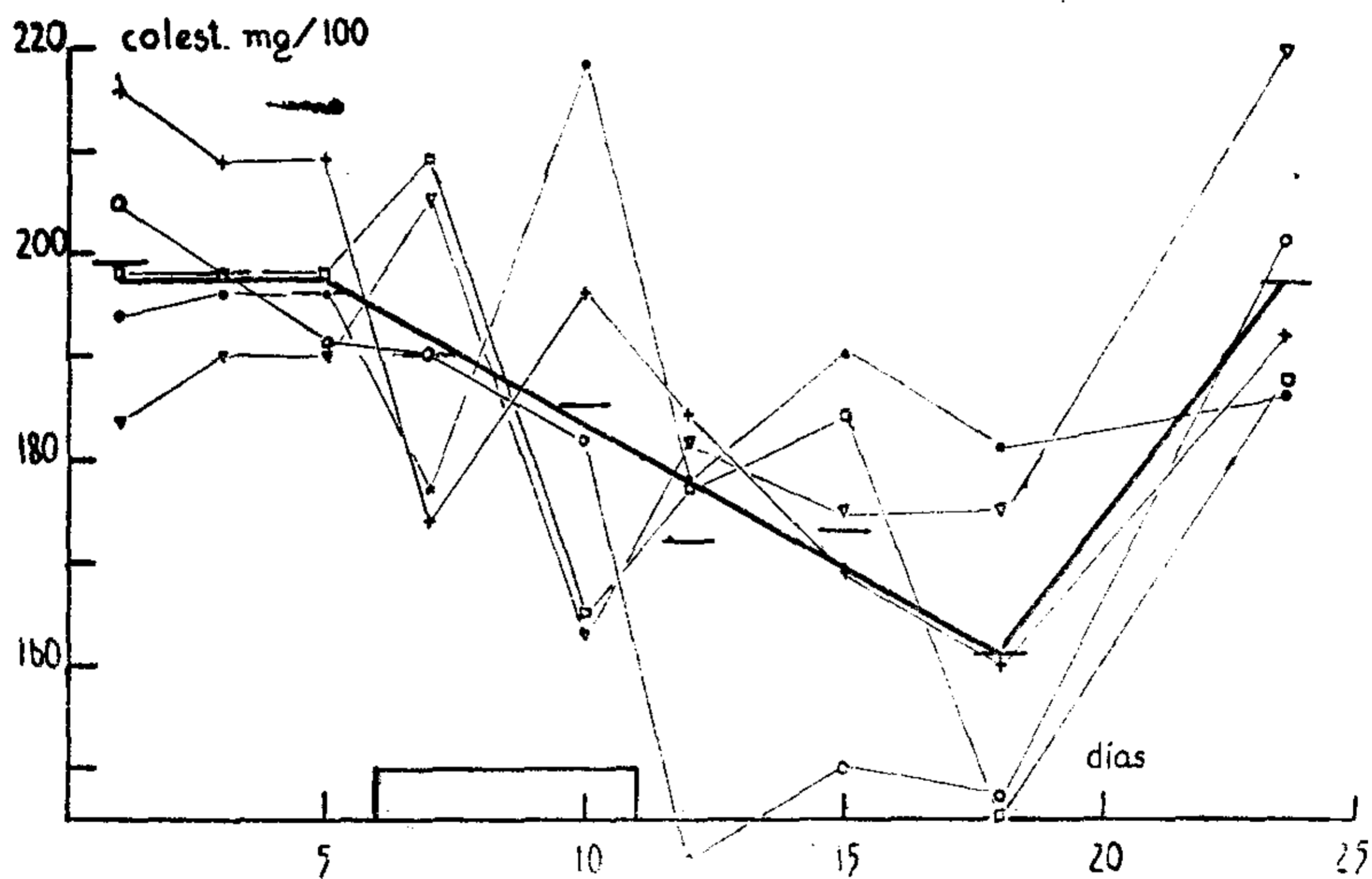
## TERAPÉUTICA REDUCTORA DE LA COLESTEROLEMIA

nándose la colesterolemia en plasma<sup>45</sup>. Se administró luego durante seis días, 70 gramos de polvo de cerebro sin cèlesterol, por sonda nasal diariamente a cada enfermo, dosándose luego la colesterolemia en ayunas a los 1 y 4 días de iniciada la administración y a los 1, 4, 7 y 13 días de terminada la misma.

### RESULTADOS OBTENIDOS

En los 5 pacientes, la colesterolemia tuvo descensos apreciables. Los niveles controles estuvieron comprendidos entre 184 y 216, promedio 197, mg. 100 cm<sup>3</sup>. Al día siguiente de terminada la administración del extracto de cerebro los valores variaron de 142 a 184, promedio 172, mg/100 cm<sup>3</sup>. Tres días después, el colesterol plasmático varió de 150 a 190, promedio 173, mg/100 cm<sup>3</sup>. Luego de 72 horas, la colesterolemia varió de 145 a 182, promedio 161 mg/100 cm<sup>3</sup>. Seis días después la colesterolemia alcanzó los valores controles (promedio 195 mg/100 cm<sup>3</sup>).

CUADRO I



Variaciones de la colesterolemia consecutivas a la administración de extracto de cerebro. En líneas finas, variaciones individuales. En línea gruesa, promedio de los niveles plasmáticos. El rectángulo en las abscisas indica el período de la administración del extracto de cerebro.

El medicamento no actuó en forma uniforme en todos los pacientes. Los descensos máximos de la colesterolemia ocurrieron 1, 4 y 6 días después de administrada la droga observándose también aumentos transitorios. En todos los sujetos tratados, en cambio, demostró,

poscer una acción evidente aún, a los 7 días de finalizada su administración. La tolerancia ha sido perfecta pues ninguno de los 8 pacientes sufrió molestias atribuibles al medicamento.

TABLA I

*Variaciones de la colesterolemia consecutivas a la administración de polvo de cerebro*

Pte.	Colesterolemia (mg/100 cm <sup>3</sup> )									
	Días	1 *	3 *	5 *	7	10	12	15	18	24
3 ●		194	196	196	177	218	178	190	181	186
5 ▽		184	190	190	205	163	182	175	175	220
14 □		198	198	198	208	165	177	184	145	186
17 +		216	208	208	174	196	184	168	160	192
30 ○		205	—	191	190	182	141	150	147	201
Promedio		199	198	196	190	185	172	173	161	195

\*Control previo a la administración.

A continuación de cada paciente (Pte.), figura el símbolo con el que está representado en la figura 1.

El mecanismo de la disminución de la colesterolemia no se ha determinado en la presente comunicación preliminar, realizándose actualmente balances del colesterol a fin de comprobar si se produce un aumento en su excreción.

No pretendemos con esta investigación establecer relaciones entre las modificaciones de la colesterolemia y la evolución de las lesiones arteriales, lo cual será motivo de estudios ulteriores en experimentos prolongados. Sólo hemos querido demostrar que los preparados utilizados, son capaces de hacer descender transitoriamente la colesterolemia en el hombre, aún en personas con niveles normales de la misma.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

En ciertas especies animales se ha observado que extractos de cerebro son capaces de aumentar la conversión del colesterol intestinal en coprosterol no absorbible. Como se demuestra en el presente estudio preliminar, este procedimiento aplicado al hombre, probablemente a través de un mecanismo semejante, disminuye la coleste-

rolemia. Dadas las relaciones existentes entre el colesterol y la arterioesclerosis, es teóricamente posible esperar, entonces, la regresión, detención y prevención de las lesiones arteriales. Futuros estudios al respecto han de decidir esta cuestión.

Agradecemos al Prof. B. Moia su valiosa ayuda en el curso de esta investigación.

BIBLIOGRAFIA

1. *Steele, J. M.* — En *Problems of ageing*, ed. A. I. Lansing, The Williams & Wilkins Co. Baltimore 1942, pág. 306.
2. *Gordon, R. B., Kraft, S. y Jones, R. J.* — *Circ.* 1952, 6, 458 (P).
3. *Malinow, M. R.* — *Rev. Arg. Cardiol.* 1951, 18, 223.
4. *Thanhauser, S. J.* — *New Eng. J. Med.* 1952, 246, 695.
5. *Anitschkow, N. en Cowdry, E. V.* — *Arteriosclerosis*, McMillan Co., New York 1933, pág. 271.
6. *Moon, H. D. y Reinehart, J. F.* — *Circ.* 1952, 6, 481.
7. *Klatzo, I., McMillan, G. C. y Duff, G. L.* — *Circ.* 1952, 6, 464 (P).
8. *Malinow, M. R., Hojman, D. y Pellegrino, A. A.* — *Observ. no publicadas.*
9. *Aschoff, L.* — *Tratado de Anatomía Patológica*, ed. Labor, 2ª Ed., Barcelona 1950.
10. *Weinhouse, S. y Hirsch, E. F.* — *Arch. Path.* 1940, 29, 31.
11. *Buck, R. C. y Rossiter, R. J.* — *Arch. Path.* 1951, 51, 224.
12. *Factors regulating blood pressure. Fifth Conference, Josiah Macy Jr. Found., New York 1951, pág. 98.*
13. *Mueller, J. H.* — *J. Biol. Chem.* 1915, 22, 1.
14. *Biggs, M. W. y Kritchewsky, D.* — *Circ.* 1951, 4, 34.
15. *Bloor, W. R.* — *J. Biol. Chem.* 1932, 95, 633.
16. *Bollman, J. L., Flock, E. V., Cain, J. C. y Grindlay, J. H.* — *Am. Physiol.* 1951, 163, 41.
17. *Bloch, K. y Rittenberg, D.* — *J. Biol. Chem.* 1942, 145, 625.
18. *Taylor, C. B. y Gould, R. G.* — *Circ.* 1950, 2, 467.
19. *Friedman, M., Byers, S. O. y Michaelis, F.* — *Am. J. Physiol.* 1951, 164, 789.
20. *Srere, P. A., Chaikoff, I. L., Treitman, S. S. y Burstein, L. S.* — *J. Biol. Chem.* 1950, 182, 629.
21. *Sipirstein, M. D., Chaikoff, I. L. y Chernick, S. S.* — *Sc.* 1951, 113, 747.
22. *Leary, T.* — *Arch. Path.* 1949, 47, 1.
23. *Factors regulating Blood Pressure*, 12, pág. 31.
24. *Schoenheimer, R.* — *Ztschr. f. Klin. Med.* 1933, 123, 749.
25. *Schoenheimer, R. y Breutsch, F.* — *J. Biol. Chem.* 1933, 103, 439.
26. *Page, I. H. y Menschick, W.* — *J. Biol. Chem.* 1932, 97, 359.
27. *Menschick, W. y Page, I. H.* — *Cit. por 25.*
28. *Schoenheimer, R. y Sperry, W. M.* — *J. Biol. Chem.* 1934, 107, 1.
29. *Sperry, W. M. y Angevine, R. W.* — *J. Biol. Chem.* 1932, 96, 769.
30. *Schoenheimer, R.* — *Sc.* 1931, 74, 579.

31. *Behring, v. y Schoenheimer, R.* — *Z. physiol. Chem.* 1930, 192, 97.
32. *Schoenheimer, R., Rittenberg, D. y Graff, M.* — *J. Biol. Chem.* 1935, 111, 183.
33. *Dam, H.* — *Biochem J.* 1934, 28, 820.
34. *Rosenheim, O. y Webster, T. A.* — *Biochem. J.* 1941, 35, 920.
35. *Channon, H. J. y Tristram, G. R.* — *Biochem. J.* 1937, 31, 738.
36. *Rosenheim, O. y Webster, T. A.* — *Biochem. J.* 1943, 37, 580.
37. *Katz, L. N.* — *Circ.* 1952, 5, 101.
38. *Plotz, M. B.* — *Postgrad. Med.* 1951, 10, 459.
39. *Gertler, M. M., Garn, S. M. y White, P. D.* — *Circ.* 1950, 2, 696.
40. *Hildreth, E. A. Mellinkoff, S. M., Blair, G. W. y Hildreth, D. M.* — *Circ.* 1951, 3, 641.
41. *Hahn, P. F.* — *Sc.* 1943, 98, 19.
42. *Block, W. J., Barker, N. W. y Mann, F. D.* — *Circ.* 1951, 4, 674.
43. *Graham, D. M., Lyon, T. P., Gofman, J. W., Jones, H. B., Yankley, A. Simonton, J. y White, S.* — *Circ.* 1951, 4, 666.
44. *Zinn, W. J., Field, J. B. y Griffith, G. C.* — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1952, 80, 276.
45. *Sackett, G. E.* — *Biol. Chem.* 1925, 64, 203.

#### R E S U M E

Dans certaines espèces animales on a observé que des extraits de cerveau sont capables d'augmenter la conversion du cholestérol intestinal ou coprostérol non absorbable. Comme on démontre dans la présente étude préliminaire, ce procédé appliqué à l'homme diminue la cholestérolémie probablement par un mécanisme similaire. Donnant les relations existantes entre cholestérol et artériosclérose on peut théoriquement espérer alors la régression, détention, et préventions des lésions artérielles. De futures études à ce sujet vont décider cette question.

#### SUMMARY

The administration of brain extracts has been shown to increase the conversion of intestinal cholesterol into non absorbable coprosterol. As it is demonstrated in the present preliminary paper, when this procedure is applied to man, the plasmatic levels of cholesterol decrease, probably through a similar mechanism. Due to the relationships that exist between cholesterol and atherosclerosis, it is then theoretically possible that the arterial lesions may regress or may be prevented. Further studies are necessary to settle these therapeutic implications.

#### ZUSSAMENFASSUNG

Es ist beobachtet worden dass in gewissen Tierarten Gehirnextracte fähig sind die Umwandlung des Eingeweidekolesterol in nichtlösbares Koprosterol zu vermehren. In dem vorliegenden Vorstudium wird bewiesen dass durch einen gleichen Prozess die Kolesterolémie im Menschen, wahrscheinlich unfolge eines ähnlichen Mechanismus, verringert wird. Es existiert daher, unter den gegebenen Beziehungen zwischen Kolesterol und Arteriosklerosis, die theoretische Möglichkeit die Verhütung, den Stillstand und die Verswindung der Arterienverletzungen zu erhoffen. Die künftigen diesbezüglichen Studien werden diese Frage entscheiden.