

EL ACIDO COLICO Y LAS LIPOPROTEINAS DEL PLASMA EN LA ATEROESCLEROSIS

R. ORTEGA MATA, J. VICENTE FERNÁNDEZ,
H. J. CASTRO MENDOZA y E. RODA PÉREZ.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas de la
Facultad de Medicina de Madrid.

Director: Profesor Dr. C. JIMÉNEZ DÍAZ

En una serie de trabajos durante los últimos años, FRIEDMAN, BYERS y colaboradores¹ y ² sugieren que la hipercolesterinemia clínica que se observa en diversos procesos, e independientemente de la naturaleza de los mismos, puede ser un fenómeno secundario a un trastorno inicial del metabolismo del ácido cólico.

Por otro lado, los estudios de GOFMAN y colaboradores³ y ⁴ sobre el fraccionamiento de las lipoproteínas del plasma por medio de la ultracentrífuga, han sugerido la existencia de una relación directa entre los niveles plasmáticos de ciertas fracciones y la incidencia de lesiones ateroscleróticas. Posteriormente, tanto con esta técnica o variantes de la misma, o por precipitación de las fracciones y ulterior análisis, o bien con la técnica más sencilla y menos costosa de la microelectroforesis en papel, han sido muchos los que se han sentido inclinados a este tipo de estudios en la aterosclerosis, a los que confiere gran interés el que BRAGDON⁵ haya conseguido la producción de lesiones precoces en animales experimentales por medio de la perfusión intravenosa de lipoproteínas de la fracción considerada aterogénica, aislada del plasma de conejos alimentados con colesterol, lo que parece indicar que la patogenia puede estar ligada a estas fracciones plasmáticas más bien que a la hipercolesterinemia misma. De acuerdo con esto, PIERCE¹⁰, confirmando los trabajos de DUFF y PAYNE¹¹ ha visto, trabajando en conejos aloxánicos alimentados con colesterol, que estos animales, aunque se les produce gran hiperlipemia e hipercolesterinemia, no desarrollan aterosclerosis o, si acaso, lesiones mínimas, interpretando el hecho en relación a la distribu-

ción de la colesterolina en fracciones lipoproteicas no aterógenas. Todos estos hechos hacen que el nivel de colesterolina plasmática no pueda considerarse como índice aterogénico, aspecto ya observado por JIMÉNEZ DÍAZ¹² y nosotros¹³, más aún, sabiendo actualmente que esta sustancia puede sintetizarse por la propia pared arterial¹⁴.

Por todas estas razones hemos creído interesante realizar el estudio del ácido cólico y lipoproteínas del plasma en un grupo de sujetos con aterosclerosis, comparativamente a otro de individuos normales.

MÉTODOS.

Nuestro estudio comprende un total de 32 sujetos ateroscleróticos, en su mayor parte coronarios, con cuidadosa observación electrocardiográfica, radiológica y clínica, y catorce individuos normales. De aquéllos, en 17 se estudió el ácido cólico, y en 25, las lipoproteínas, y de éstos, en nueve se dosificó el ácido cólico, y en 10, las lipoproteínas. Simultáneamente, en todos ellos, a efectos de comparación de los respectivos valores y distribución de las lipoproteínas, se hizo el estudio de los lípidos totales y colesterolina del plasma.

Para los lípidos totales se empleó la técnica de BIELSCHOWSKY y CASTRO-MENDOZA, y para la colesterolina libre y esterificada, el método gravimétrico de WINDAUS con la digitonina, como en anteriores trabajos. El ácido cólico se dosificó por el procedimiento de IRVIN y colaboradores¹⁵, y las lipoproteínas por microelectroforesis en papel, según SWAHN¹⁶. Todas las determinaciones se realizaron en ayunas.

RESULTADOS.

Como puede verse en los cuadros que presentamos (cuadros I, II, III y IV) las cifras de ácido cólico, tanto en los sujetos normales como en los ateroscleróticos, son sensiblemente semejantes en promedio e individualmente, y dentro, casi todas ellas, de los límites dados por otros autores (IRVIN y cols.¹⁵, JOSEPHSON¹⁷) como normales.

En lo que se refiere a las lipoproteínas se observa cómo en el grupo de enfermos existe, en cifras medias, un aumento de la proporción de la fracción libre, con disminución de la alfa y permaneciendo normal la beta; no obstante, las

CUADRO I

ACIDO COLICO, LIPIDOS Y COLESTERINA EN NORMALES

Número	Sexo	Edad	A. cólico mg. %	Lip. tot. mg. %	Col. ^a tot. mg. %	Col. ^a est. mg. %	Col. ^a libre mg. %
19	f.	34	1,78	730	177,5	127,5	50,0
35	f.	34	1,79	860	145,0	100,0	45,0
47	f.	27	0,90	720	145,0	105,0	40,0
57	m.	47	0,48	1.230	222,5	187,5	35,0
59	f.	61	1,07	910	172,5	127,5	45,0
62	f.	23	1,36	1.040	180,0	124,5	55,5
64	f.	46	2,78	1.660	240,0	177,5	62,5
70	m.	62	1,51	740	125,0	85,0	40,0
71	m.	33	1,48	840	140,0	84,5	55,5
Medias			1,46	970	171,9	124,3	47,6

CUADRO II
LÍPIDOS, COLESTERINA Y LIPOPROTEÍNAS EN NORMALES

Núm.	Sexo	Edad	Líp. tot. mg. %	Col.* tot. mg. %	Col.* est. mg. %	Col.* libre mg. %	Lipoproteínas %			Lipoproteínas mg. %		
							Alfa	Beta	Libre	Alfa	Beta	Libre
15	f.	21	780	170,0	125,0	45,0	11,3	39,2	49,5	88,1	305,7	386,1
62	f.	23	1.040	180,0	124,5	55,5	31,3	27,5	41,2	325,5	286,0	428,5
86	f.	32	880	200,0	142,5	57,5	28,2	41,2	30,6	248,0	362,5	269,2
71	m.	33	840	140,0	84,5	55,5	34,4	51,8	13,8	289,0	435,1	115,9
35	f.	34	860	145,0	100,0	45,0	5,8	58,3	35,9	49,9	501,4	308,7
57	m.	47	1.230	222,5	187,5	35,0	37,4	46,9	15,7	460,0	576,9	193,1
91	f.	47	1.150	242,0	165,0	77,5	18,4	57,5	24,1	212,0	661,2	217,1
22	f.	54	1.200	267,0	195,5	72,5	16,1	42,2	41,6	193,2	506,4	510,4
59	f.	61	910	172,5	127,5	45,0	40,1	32,3	27,6	364,9	293,9	215,2
6	f.	66	1.320	222,5	155,0	67,5	27,0	65,4	7,6	35,6	863,2	100,3
Medias			1.020	196,2	140,7	55,5	25,0	46,2	28,8	226,6	479,2	278,0

CUADRO III
ACIDO COLICO, LÍPIDOS Y COLESTERINA EN ATEROESCLEROSOS

Número	Sexo	Edad	A. cólico mg. %	Líp. tot. mg. %	Col.* tot. mg. %	Col.* est. mg. %	Col.* libre mg. %
1	m.	65	0,84	1.180	247,5	180,0	67,5
2	m.	58	0,77	1.640	247,5	177,5	70,0
32	m.	37	0,65	1.350	307,5	200,0	107,5
34	f.	78	1,27	940	210,0	160,0	50,0
44	m.	71	0,92	900	145,0	82,5	62,5
45	f.	29	0,82	720	165,0	122,5	42,5
46	m.	70	0,89	790	165,0	109,5	55,5
48	m.	56	2,78	1.140	215,0	130,0	85,0
50	f.	55	1,74	1.280	330,0	237,5	92,5
51	m.	54	2,21	1.500	202,5	105,0	97,5
52	m.	57	1,21	1.000	182,5	132,5	50,0
53	f.	50	0,85	1.200	250,0	180,0	70,0
58	m.	61	1,24	1.090	240,0	177,5	62,5
60	m.	62	2,51	1.000	190,0	140,0	50,0
61	f.	65	0,90	980	175,0	119,5	55,5
63	m.	47	1,83	1.420	365,0	260,0	105,0
69	f.	60	1,69	780	165,0	115,0	50,0
Medias			1,36	1.112	223,6	154,6	69,0

CUADRO IV
LÍPIDOS, COLESTERINA Y LIPOPROTEÍNAS EN ATEROESCLEROSOS

Núm.	Sexo	Edad	Líp. tot. mg. %	Col.* tot. mg. %	Col.* est. mg. %	Col.* libre mg. %	Lipoproteínas %			Lipoproteínas mg. %		
							Alfa	Beta	Libre	Alfa	Beta	Libre
1	m.	65	1.180	247,5	180,0	67,5	1,5	55,3	43,1	5,9	652,5	508,6
2	m.	58	1.640	247,5	177,5	70,0	17,6	29,4	52,9	188,6	482,2	969,2
3	m.	57	1.480	230,0	—	—	10,1	49,4	40,5	149,4	731,1	599,4
5	f.	73	1.240	280,0	197,5	82,5	17,1	47,1	35,7	212,0	584,0	442,7
7	f.	44	1.270	212,5	137,5	75,0	17,5	42,2	38,3	222,2	533,7	486,4
9	f.	67	850	172,5	137,5	35,0	2,0	54,5	43,5	17,0	463,2	369,7
12	m.	75	540	172,5	115,0	57,5	12,9	24,5	62,6	69,6	132,3	338,0
19	m.	50	820	185,0	140,0	45,0	31,4	44,9	23,7	257,5	368,2	194,3
30	m.	52	1.640	432,5	282,5	150,0	12,0	63,8	24,2	194,0	1.033,5	392,0
31	m.	65	1.150	182,5	130,0	52,5	7,0	45,5	48,5	80,5	532,2	557,7
34	f.	78	940	210,0	160,0	50,0	23,2	56,8	19,6	220,9	553,9	184,2
41	f.	54	1.110	210,0	154,5	55,5	31,5	60,5	9,0	338,6	671,5	99,9
43	m.	53	1.260	312,5	222,5	90,0	21,5	39,8	39,1	265,9	501,5	492,6
46	m.	70	790	165,0	109,5	55,5	180,0	58,3	23,7	142,2	460,6	187,2
50	f.	55	1.280	330,0	237,5	92,5	16,4	46,3	37,3	209,9	592,6	477,4
51	m.	54	1.500	202,5	105,0	97,5	30,7	36,5	32,8	460,5	547,5	492,0
53	f.	50	1.200	250,0	180,0	70,0	40,7	35,1	24,2	488,4	421,2	290,4
58	m.	61	1.090	240,0	177,5	62,5	35,1	41,3	23,6	382,6	450,2	257,2
60	m.	62	1.000	190,0	140,0	50,0	25,9	35,2	38,9	259,0	352,0	389,0
61	f.	65	980	175,0	119,5	55,5	24,7	28,9	46,4	242,1	283,2	454,7
75	f.	50	1.100	320,0	—	—	20,5	49,6	29,9	220,5	545,6	328,9
79	m.	66	1.150	265,0	175,0	90,0	28,8	37,3	33,9	331,2	428,9	389,8
84	m.	47	1.200	230,0	155,0	75,0	18,9	31,1	50,0	226,8	373,2	600,0
89	m.	34	740	155,0	115,0	40,0	35,1	38,2	26,7	259,7	282,6	197,5
92	m.	49	1.100	217,5	170,0	47,5	9,1	55,1	35,8	100,1	606,1	393,8
Medias			1.138	274,7	163,2	69,7	19,9	44,4	35,5	218,4	509,0	409,4

diferencias porcentuales entre ambos grupos no son esencialmente manifiestas. Ahora bien, en el fraccionamiento absoluto se puede ver que, tanto en unos como en otros, los valores de alfa y beta son equivalentes, mientras que aumenta considerablemente en los ateroscleróticos la fracción libre, quedando incluido dentro de esta última el ligero aumento que se observa en los lípidos totales.

Si ahora nos referimos a las cifras obtenidas individualmente en cada caso, nos es dable observar una gran dispersión de datos, tanto en la cololemia como en cuanto a lipoproteínas se refiere, así como también en los lípidos y colesteroína, observándose en algunos casos cifras francamente elevadas, al lado de otros que presentan valores normales e incluso muy bajos.

CONSIDERACIONES.

Los datos obtenidos de ácido cólico, con el método que hemos manejado, no nos han permitido demostrar diferencias ostensibles entre sujetos normales y con aterosclerosis, estando casi todos ellos dentro del límite de la normalidad. Es en este grupo de determinaciones donde hemos encontrado menos disparidad en los valores, dentro de cada grupo y en conjunto. El que todas las cifras permanezcan dentro de estos límites estaría de acuerdo con lo observado por FRIEDMAN, BYERS y ROSENMAN³, ya que las cifras de colesterinemia permanecen también, en general, en límites normales; pero haciendo un estudio comparativo entre ambos valores, aun teniendo en cuenta, sobre todo, las cifras de colesteroína más elevadas, no encontramos la estrecha relación que estos autores señalan como característica.

En cuanto a lipoproteínas, nuestros resultados concuerdan, en general, con los obtenidos por otros autores que han trabajado con la microelectroforesis en papel (GIBERT-QUERALTÓ y colaboradores¹⁸ y ²⁰; RAYNAUD y cols.²¹ y ²²), encontrando una elevación en los sujetos con aterosclerosis, de la que llaman fracción beta lenta y ultralenta, que nosotros preferimos denominar fracción libre por corresponder a los quilomicrones (SWAHN¹⁶, MALMROS y colaboradores²³), cuya importancia en la aterosclerosis ha sido señalada por MORETON²⁴.

Aunque son pocos los casos por nosotros estudiados, quizá basten para hacerse una idea de que las lipoproteínas no se alteran ni guardan ninguna relación con la edad, ni se encuentran diferencias apreciables con el sexo. Un hecho que, sin embargo, consideramos muy interesante es el dato de la extraordinaria disparidad de los valores obtenidos, aun dentro de un grupo tan reducido como el nuestro y tanto en los sujetos con aterosclerosis como en los individuos normales. Esto nos hace pensar que, o bien los sujetos afectados de aterosclerosis, en una gran parte, no tienen alterado el espectro lipoproteico del plasma, o bien que muchos individuos con-

siderados como normales, no lo son estrictamente, y que las cifras dadas como tales no lo sean tampoco en realidad. COLLENS y cols.²⁵ han demostrado últimamente, en un estudio de 57 pacientes afectados de aterosclerosis, que las lipoproteínas circulantes de los mismos entraban dentro de los límites señalados por GOFMAN como normales, salvo en el caso de que existiera nefropatía diabética. Estos datos, como los nuestros, nos hacen pensar que, efectivamente, muchos de los sujetos considerados como normales, por no presentar síntomas, no sean sino ateroscleróticos libres de complicaciones, que al fin es lo que da color al proceso, y que se imponga una revisión de los valores que hasta ahora se vienen considerando como normales, teniendo en cuenta, además, que es muy posible que no siempre la aterosclerosis obedezca a una alteración primitiva del plasma, y de que es una enfermedad mucho más extendida de lo que se piensa, como lo demuestra, entre otros, el hecho observado por ENOS y colaboradores²⁶, de que el 77 por 100 de 300 soldados americanos autopsiados en Corea presentasen signos inequívocos de aterosclerosis coronaria, a pesar de que su edad media era de veintidós años, y de que, precisamente por su condición de soldados, habían sido considerados como estrictamente normales.

RESUMEN.

En un estudio comparativo de un grupo de sujetos con aterosclerosis con otro de individuos normales se encontró que las cifras de ácido cólico del plasma estaban en ambos grupos dentro de los límites normales, y no había correlación estrecha entre éstas y las de lípidos y colesteroína. Se observó en el fraccionamiento lipoproteico que los sujetos que padecían aterosclerosis mostraban una elevación de la fracción libre (quilomicrones), en valores absolutos, con normalidad de las alfa y beta. Se hacen consideraciones sobre la dispersión de los datos obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

1. FRIEDMAN, M. y BYERS, S. O.—*Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 78, 528; 1951.
2. BYERS, S. O. y FRIEDMAN, M.—*Am. J. Physiol.*, 168, 299; 1952.
3. FRIEDMAN, M.; BYERS, S. O. y ROSENMAN, R. H.—*Science*, 115, 313; 1952.
4. ROSENMAN, R. H.; FRIEDMAN, M. y BYERS, S. O.—*J. Clin. Invest.*, 32, 121; 1953.
5. BYERS, S. O.; FRIEDMAN, M., y MICHAELIS, F.—*J. Biol. Chem.*, 188, 637; 1951.
6. GOFMAN, J. W.; LINDGREN, F.; ELLIOT, H.; MANTZ, W.; HEWITT, J.; STRISOWER, B., y HERRING, V.—*Science*, 111, 166; 1950.
7. GOFMAN, J. W.—*Circulation*, 2, 466; 1950.
8. JONES, H. B.; GOFMAN, J. W.; LINDGREN, F. T.; LYON, T. P.; GRAHAM, D. M.; STRISOWER, B., y NICHOLS, A. V.—*Am. J. Med.*, 11, 353; 1951.
9. BRADON, J.—*Circulation*, 4, 466; 1951.
10. PIERCE, F. T.—*Circulation*, 3, 401; 1952.
11. DUFF, G. L. y PAYNE, T. P. B.—*J. Exper. Med.*, 92, 299; 1950.
12. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Conferencias sobre algunos problemas de la Patología interna*. Ed. Científico Médica. Madrid, 1944.
13. RODA PÉREZ, E.; CASTRO-MENDOZA, H. J.; VICENTE FERNÁNDEZ, J., y ORTEGA MATA, R.—*Aterosclerosis experimental y su bioquímica*. Ponencia al II Congreso Lusoespañol de Cardiología. Lisboa, abril, 1956.

14. SIEPERSTEIN, M. D.; CHAIKOFF, I. L., y CHERNICK, S. S.—Science, 113, 747; 1951.
15. IRVIN, J. L.; JOHNSTON, C. G., y KOPALA, J.—J. Biol. Chem., 153, 439; 1944.
16. SWAHN, B.—Studies on blood lipids. Scand. J. of Clin. a. Lab. Invest., Suppl. 9, vol. 5. Lund, 1953.
17. JOSEPHSON, B.—Biochem. J., 29, 1,819; 1935.
18. GIBERT-QUERALTÓ, J.; BALAGUER-VINTRÓ, I., y GRAU-CODINA, L.—Com. al II Congreso Mundial de Cardiología. Washington, 1954.
19. GIBERT-QUERALTÓ, J.; BALAGUER-VINTRÓ, I., y GRAU-CODINA, L.—Com. al II Congreso Nacional de Geriatria. Valencia, 1954.
20. GIBERT-QUERALTÓ, J.; BALAGUER-VINTRÓ, I., y GRAU-CODINA, L.—Medicina Clínica, 24, 18; 1955.
21. RAYNAUD, R.; D'ESHOUGES, J. R.; PASQUET, P., y DI GIOVANNI, S.—Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 69, 395; 1953.
22. RAYNAUD, R.; D'ESHOUGES, J. R., y NAKCHE, G.—Presse Med., 63, 1,954; 1955.
23. MALMROS, H. y cols.—Acta Med. Scand., 149, 91; 1954.
24. MORETON, J. R.—J. Lab. & Clin. Med., 35, 373; 1950.
25. COLLENS, W. S.; BANOWITZ, M. M., y COLSKY, J.—Journ. Am. Med. Ass., 155, 814; 1954.
26. ENOS, W. F.; HOLMES, R. H., y BEYER, J.—Journ. Am. Med. Ass., 152, 1,090; 1953.

SUMMARY

In a comparative study of a group of subjects with atherosclerosis with other of normal subjects, it was found that the serum cholic acid levels were within normal limits in both groups and that there was no strict correlation between such levels and those of lipids and cholesterol. In analyses of lipoprotein fractions, it was found that the subjects suffering from atherosclerosis exhibited an elevation of the free fraction (chylomicrons), in absolute values, and normal alpha and beta fractions. Some considerations are made on the scattering of values obtained.

ZUSAMMENFASSUNG

In einem Vergleichsstudium zwischen einer Gruppe an Atherosklerose Leidenden und einer auf normalen Personen bestehenden, konnte beobachtet werden, dass sich bei beiden die Werte der Cholsäure im Plasma innerhalb normaler Grenzen befanden und dass zwischen diesen Werten und den Lipiden und dem Cholesterin keine enge Wechselbeziehung bestand. In der lipoproteinhischen Fraktionierung wurde beobachtet, dass die Personen mit Atherosklerose eine Erhöhung der absoluten Werte der freien Fraktion (Chylomikronen) aufwiesen, während die Fraktionen alpha und beta normal waren. Es werden Betrachtungen über die Variabilität der erhaltenen Angaben angestellt.

RÉSUMÉ

Dans une étude comparative d'un groupe de sujets avec athérosclérose avec un autre d'individus normaux, on observe que les chiffres d'acide cholique du plasma, dans les deux groupes, étaient compris dans les limites normales et il n'y avait pas d'étroit rapport entre ceux-ci et ceux de lipides et cholestérine. Dans le fractionnement lipoprotéique on observa que les sujets qui souffraient d'athérosclérose montraient une élévation de la fraction libre (chylomicrons) en valeurs totales, avec normalité des alfa et beta. On fait des considérations sur la dispersion des résultats obtenus.

LA "RETICULOSIS LIPO-MELANICA" DE LOS GANGLIOS LINFATICOS SUPERFICIALES

F. DE DULANTO.

Catedrático de Dermatología de la Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

INTRODUCCIÓN

PAUTRIER y WORINGER describieron en 1937 un peculiar cuadro histológico que afecta los ganglios linfáticos superficiales de los enfermos de dermatosis extensas y pruriginosas (eritodermias exfoliativas generalizadas, prurito difuso con liquenificación, eczemas diseminados, etcétera). Fundamentalmente consiste en una alteración profunda de la estructura ganglionar con importante hiperplasia de los elementos retículo-endoteliales, presencia de células histiocitarias con núcleo grande e hipercromático, y un depósito de grasa y pigmento melánico de intensidad variable, pero capaz de alcanzar proporciones impresionantes. Los senos linfáticos se infiltran por numerosos eosinófilos, células cianófilas y mastocitos, ofreciendo un aspecto en extremo polimorfo. Todas estas modificaciones se desarrollan en la sustancia cortical. La medular se afecta muy poco.

Este cuadro histológico fué denominado *reticulosis lipomelánica* e interesa conocerlo bien para evitar las confusiones que en algunos casos origina con procesos bien definidos del sistema hemocitopoyético y retículo-endotelial-histiocitario como el granuloma maligno de Hodgkin-Sternberg, la micosis fungoide, linfadenosis y reticulosis histiomonocitarias. Y conviene destacar que tales confusiones son aún más de temer, pues muchas veces dichas enfermedades se inician con fenómenos cutáneos del tipo anteriormente señalado, con estructura histológica poco demostrativa o por completo inespecífica.

La *reticulosis lipomelánica* ha ido despertando progresivamente la atención. Después de las referencias, sólo en parte comparables, de MIDANA y COTTINI (1937) ha sido hallada por GOEDHART (1938), van GELDER (1940), POMPEN y RUITER (1942), DULANTO (1944), empezando después a ser intensamente estudiada por los autores anglosajones LAIPPLY (1948), BLUEFARB y WEBSTER (1950), BETTLEY; JARRETT y KELLET; LAIPPLY y WHITE (1951), por la Escuela de MIESCHER (SCHNYDER y SCHIRREN, 1954), y por los dermatólogos e histopatólogos alemanes: LOEBLICH y WAGNER (1953), KLARNER y KRUCKEMEYER (1954), MEESEN (1955). Por último, y demostrando cómo persiste el interés sobre el tema, figura el importante trabajo del profesor LAYMON (marzo, 1955) en "AMA. Archives of Dermatology".

La opinión inicial de PAUTRIER y WORINGER consideraba la *reticulosis lipomelánica* como