

d'hydrocéphalie hypertensive postménigite; dans la plupart on a pratiqué la libération de la région chiasmatique et l'ouverture de la trache supraoptique. Exploration directe de la fosse postérieure uniquement dans deux cas. Généralement les résultats ont été bons, devant regretter seulement une mort postopératoire. L'association dans le traitement postopératoire de l'hormone ACTH et corticostéroïdes, fit diminuer sensiblement le péril opératoire et évita la formation de nouvelles adhérences productrices de blocage.

Quoique l'association de corticostéroïdes s'utilise de plus en plus fréquemment dans le traitement de la méningite tuberculeuse, on observe encore des blocages basaux producteurs d'hydrocéphalie hypertensive.

De là que le présent travail, loin de perdre actualité par l'apparition de nouvelles méthodes de lutte contre la tuberculose du névrose, conserve la valeur des premiers temps du traitement chirurgical de la méningite tuberculeuse puisque, ayant plus de possibilités de chronicité dans son cours, le péril de lésions résiduaires ou évolutives, bénéficiaires par le traitement chirurgical, augmente.

## ACCION DE LA AMIDA DEL ACIDO FENIL-ETIL ACETICO SOBRE LA COLESTEROLEMIA DEL ARTERIOESCLEROSO

M. C. NAVARRETE GUZMÁN.

Catedrática de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima (Perú).

Catedrático: Doctor CARLOS A. BAMBARÉN.

ANITSHOW sostuvo en 1913 que el "colesterol es la materia peccans de la aterogénesis"; desde esa fecha se han hecho innumerables estudios clínicos y experimentales con el objeto de establecer la relación del colesterol con las lesiones escleróticas de las arterias y precisar el significado de la hipercolesterolemia.

JACKSON y WILKINSON puntualizaron después la relación fosfolípidos-colesterol; en seguida se vincularon las lipoproteínas sanguíneas y las macromoléculas S<sub>1</sub> con la génesis de la arterioesclerosis.

Se han invocado múltiples factores que determinarían el proceso de arterioesclerosis, pudiendo mencionarse factores mecánicos (tensión arterial), psicológicos (emociones, angustia), constitucionales (herencia), económicos, nutritivos, ambiente social y temperamento del individuo. En los últimos tiempos, BALAGUER-VINTRO, BISSI, CASTEX, FABER, FROIMOVICH, GOFMAN, LINDGREN, ELLIOT, MANTZ, HEWITT, STRI-

SOWER y POMERANZ sostienen que la arterioesclerosis es alteración del metabolismo lipídico, especialmente colesterol y sus ésteres.

GOFMAN y cols. han sostenido que las moléculas lipoproteicas son las que tienen relación inmediata con el proceso de aterogénesis, sobre todo las lipoproteínas beta, que tienen determinado índice de flotación, y que se cuantifican por ultracentrifugación; éstas son las moléculas S<sub>1</sub> 10-20, que aumentan en los enfermos con infarto miocárdico y en estados arterioesclerosos avanzados.

En el Perú estudió la colesterolemia, en relación con la arterioesclerosis, BELIA AGUADO en 1954, quien comprobó que el colesterol sanguíneo aumenta con la edad, e investigó terapéuticamente la acción del ácido fenil-etil acético el doctor CARLOS A. BAMBARÉN, quien en observaciones inéditas ha comprobado en dos pacientes hipercolesterolemicos con 315 y 292 mg. por 100 que disminuye a 180 y 195 mg. por 100, respectivamente, en quince días de tratamiento.

Este trabajo, que estudia la acción hipocolesterolemiante de la amida del ácido fenil-etil acético, consta de las siguientes partes: En la primera trato de las relaciones entre amida del ácido fenil-etil acético y colesterolemia; en la segunda parte indico la técnica que utilicé para determinar colesterolemia; en la tercera relato las investigaciones que llevé a cabo en pacientes con arterioesclerosis e interpreto los resultados, terminando con las conclusiones y la bibliografía consultada.

Expreso mi agradecimiento al doctor CARLOS A. BAMBARÉN, catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de San Marcos de Lima, por sugerirme estudiar el tema, brindándome valioso aporte bibliográfico y orientación técnica; al doctor CARLOS ISMODES DULANTO, del laboratorio del Hospital de Policía, por su amable acogida y eficiente ayuda en la parte práctica; a los laboratorios Hormona, de Méjico, por proporcionarme amida del ácido fenil-etil acético, que se expende en el mercado farmacéutico con el nombre de Artisterol; al doctor OSCAR TRELLES, director del Hospital Santo Toribio de Mogrovejo, y al doctor MANUEL DÍAZ, coordinador del Consultorio Externo San Camilo, que me brindaron enfermos, y a la Q. F. señorita ADA VILLANUEVA, hemerotecaria de la Facultad de Farmacia, por su colaboración en los cálculos matemático-estadísticos.

### AMIDA DEL ÁCIDO FENIL-ETIL ACÉTICO Y COLESTEROLEMIA.

Los trabajos de BLOCK y RITTENBERG, en 1942<sup>o</sup>, probaron con el empleo de colesterol radioactivo que aproximadamente el 60 por 100 del colesterol endógeno es sintetizado a partir de acetatos, acetoacetatos y cuerpos precursores del ácido acético.

J. REDEL y J. COTTET<sup>30</sup>, en 1953, sintetizaron diferentes ácidos acéticos disustituidos que tienen acción colesterolítica, dedicando especial atención al ácido fenil-etil acético. Estos trabajos se iniciaron tratando de simplificar la molécula de los ácidos biliares, llegando a compro-

barse que los coloréticos tienen acción sobre la colesterolemia, y que la síntesis del colesterol a partir de acetatos podría impedirse empleando ácido fenil-etil acético, que actuaría como falso metabolito. Los experimentos en animales primero, y los estudios clínicos después, confirmaron esta hipótesis.

DANIEL STEINBERG y DONALD FREDRICKSON<sup>32</sup>, del Laboratorio de Metabolismo del National Heart Institute, en Bethesda, Maryland, comprobaron "in vitro" que el ácido fenil-etil acético posee acción inhibitriz en la síntesis del colesterol.

La prueba experimental de la acción hipocolesterolemiante del ácido fenil-etil acético se hizo por primera vez, en la rata macho normal, por COTTET, REDEL, KRUMM-HELLER y TRICAUD<sup>10</sup>. Realizaron tres tipos de experimentos.

Primero se experimentó en rata macho normal, utilizando 40 animales testigos y 40 animales tratados con el 22 TH (a la dosis de 110 miligramos por kilo de peso en veinticuatro horas y 30 a la dosis de 300 mg.), observándoseles durante cuatro semanas.

La determinación de colesterol se hizo en el suero de cada animal. Se comprobó 6,7 por 100 de disminución del colesterol total, estadísticamente significativa.

En 50 machos testigos y en 50 machos sometidos al 22 TH a la dosis de 461 mg./kg. de peso en veinticuatro horas, se cuantificó colesterol reuniendo grupos de 10 sueros; la disminución fué de 10 por 100, estadísticamente significativa.

En el segundo grupo de experimentos se estudió la acción del 22 TH sobre la colesterolemia de ratas machos sometidas a régimen alimenticio adicionado con 1 por 100 de colesterol. Al cabo de cuatro semanas, el aumento del colesterol en relación con los testigos fué de 7 por 100, dato no significativo, y en los animales tratados con 22 TH la disminución fué de 9 por 100, sin valor significativo a causa de la dispersión de los resultados.

En un tercer grupo de experimentos se administró 22 TH a ratas machos sometidas a un antitiroideo de síntesis, el 6 benzoiltiouracilo, durante cuatro semanas; se administró entonces simultáneamente los dos medicamentos durante cuatro semanas; el aumento del colesterol fué de 39 por 100, estadísticamente significativo, y la disminución por acción del 22 TH fué de 11 por 100; esta disminución no fué significativa a causa de la dispersión de los resultados.

Según los resultados de estos tres experimentos, los autores citados concluyen que el fenil-etil acetato de sodio, a dosis diaria variable de 300-461 mg./kg. de peso, provoca en la rata macho una disminución del colesterol total sérico de 6,7 por 100 a 10 por 100 en cuatro semanas, resultado estadísticamente significativo.

BARGETON, KRUMM-HELLER y TRICAUD<sup>5</sup> estudiaron la acción del ácido fenil-etil acético sobre el colesterol sérico de la rata en función de

la edad. Administraron por vía oral fenil-etil acetato de sodio a la dosis de 133-485 mg./24 horas por un espacio de cuatro a treinta y nueve semanas.

La concentración del colesterol se mantuvo en los animales en cifra cercana a la mínima normal en lugar de aumentar, como sucede en las ratas de cuarenta semanas de edad.

G. GARRONE y COLETTE BOSSONEY<sup>16</sup> estudiaron en pacientes geriátricos la acción de un preparado farmacéutico que contenía amida del ácido fenil-etil acético, complejo de vitamina B, vitamina C, rutina y extractos de espino blanco y cáscara sagrada; los pacientes, en número de 35, eran arteriosclerosos y con sesenta y cinco años de edad. La cantidad diaria que se administró fué de 0,6-1,2 gr. de amida del ácido fenil-etil acético. Después de cinco meses de tratamiento observaron que el colesterol disminuyó en 80 por 100 de los casos estudiados y en 50 por 100 la concentración del colesterol alcanzó como cifra mínima 220 miligramos por 100.

La acción hipocolesterolemiante de la amida del ácido fenil-etil acético se ha utilizado en el tratamiento de enfermos con hipercolesterolemia. COTTET, VIGNALOU, REDEL y COLAS-BELCOUR<sup>9</sup> administraron esta sustancia farmacológica a 135 pacientes, 91 de los cuales tenían cifras de colesterol sérico total superiores a 350 miligramos por 100 c. c.; administraron dosis de 2 a 3 gr. al día durante cuatro a doce semanas. La disminución del colesterol sanguíneo que se observó en el 92 por 100 de los casos de hipercolesterolemia fué más marcada mientras mayor era la cifra inicial.

La amida del ácido fenil-etil acético, además de disminuir el colesterol sanguíneo disminuye también la lipidemia. J. ENSELME, J. COTTET y TIGAUD<sup>13</sup> han demostrado que se modifica el esquema electroforético del suero sanguíneo, observándose aumento de albúminas y disminución de globulinas, especialmente beta globulina, con aumento de la relación A/G.

Estudiaron el esquema electroforético del suero de 20 ratas testigos y 20 ratas sometidas durante tres meses a la acción de la amida del ácido fenil-etil acético, y de 12 pollos testigos y 15 sometidos durante los tres primeros meses de vida a la acción de la misma sustancia farmacológica. Los resultados fueron: aumento de albúminas, ya que la cifra media de 60,2 por 100 pasó a 72,2 por 100; las globulinas disminuyeron de 39,7 por 100 a 27,7 por 100, dando una relación A/G de 1,51 en los testigos contra 2,6 en los que recibieron la sustancia farmacológica.

En los pollos, las albúminas pasaron de 37,8 por 100, cifra media en los animales testigos, a 47,7 por 100 en los que recibieron amida del ácido fenil-etil acético, mientras que las globulinas disminuyeron de 62,5 por 100 a 51,4 por 100, dando una relación A/G que pasó de 0,61 a 0,94.

G. MONINNI y S. LE BRUN<sup>26</sup> estudiaron en 1956 la acción del fenil-etil acetato de sodio so-

bre el metabolismo hepatobiliar del colesterol; administrando por vía oral fenil-etil acetato de sodio a ocho pacientes con fistula biliar, comprobaron que fué nula la acción hipocolesterolemante, pero, en cambio, decreció la concentración del colesterol contenido en la bilis; concluyen sosteniendo que probablemente disminuye la síntesis del colesterol en el hígado, órgano en el cual es sintetizado principalmente el de tipo endógeno, que representa el 80 por 100 del colesterol total.

Según COTTET y cols.<sup>11</sup>, el ácido fenil-etil acético ha sido considerado como agente terapéutico, partiendo de investigaciones que se proponían simplificar la molécula del ácido cárboxílico; habiéndose comprobado el poder colerético del ácido fenil-etil acético en la rata, hay un interrogante si se debe a esta propiedad que este cuerpo se comporte como hipocolesterolemante, o si como ácido acético disustituido, o si desempeña en el organismo el papel de falso metabolito, disminuyendo la síntesis endógena del colesterol a partir de los acetatos. Parece que tanto los experimentos en animales como los estudios clínicos confirman esta hipótesis, sin que por esto se pueda afirmar que el ácido fenil-etil acético sea hipocolesterolemante de síntesis de acción indiscutible.

Según los trabajos de LIPMANN<sup>22</sup>, LYNEN<sup>23</sup> y MAHLER<sup>24</sup>, el papel de la coenzima A consiste esencialmente en activar la degradación de los ácidos grasos y el colesterol. Se admite actualmente que el anabolismo de los ácidos grasos superiores procede por condensación progresiva de los acetatos al estado de S-acetil-coenzima A, que es la forma *activa* del ácido acético. El fenómeno inverso interviene en el catabolismo de las grasas y los ácidos grasos superiores y se combinan a la coenzima A antes que la betaoxidación.

Otra reacción de gran importancia biológica es la transformación de los moléculas de S-acetil-coenzima A en acetoacetilcoenzima A. Esta última da origen al ácido acetoacético, fase importante de la síntesis endógena del colesterol a partir de los acetatos.

Con estos hechos experimentales parece plausible considerar el papel del ácido fenil-etil acético en el anabolismo del colesterol. Este ácido no es metabolizado "in vivo" y se elimina después de la ingestión en su forma inicial. Esta propiedad permite suponer que la unión fenil-etil-acetil-coenzima A puede ser extremadamente estable e inmovilizar así una parte de coenzima A del organismo. Las cantidades de acetil-coenzima A y, por consiguiente, de acetoacetil-coenzima A, se encontrarían así disminuidas, y esto explicaría quizás la disminución de la síntesis de colesterol endógeno después de administrar la amida del ácido fenil-etil acético.

COTTET, MATHIVAT y REDEL<sup>11</sup> estudiaron la acción hipocolesterolemante de la sal sódica, o sea la amida del ácido fenil-etil acético, en 101 enfermos, que dividieron en cuatro grupos de

acuerdo con la colesterolemia inicial. En seis semanas la disminución fué de 40 por 100 para una colesterolemia media de 4,83 por 1.000, de 27,5 por 100 para una colesterolemia media de 2,82 por 1.000, de 11 por 100 para una colesterolemia media de 2,17 por 1.000 y de 3 por 100 para la colesterolemia media de 1,85 por 1.000. La disminución de la colesterolemia fué tanto más marcada cuanto la cantidad inicial fué mayor y prácticamente nula cuando fué normal o vecina de lo normal. Los autores concluyen que la amida del ácido fenil-etil acético normaliza la colesterolemia sin que ésta llegue a disminuir por debajo de las cifras normales.

En un trabajo clínico posterior en que investigaron la acción antiaterógena de la amida del ácido fenil-etil acético, J. COTTET y A. MATHIVAT<sup>12</sup> trataron 37 enfermos que pertenecían al Servicio del profesor LENEGRE, todos ateroscleróticos, con hipertensión, angina de pecho, etc. En la mayor parte de los pacientes utilizaron amida del ácido fenil-etil acético y en cierto número una asociación que contenía 25 por 100 de dicha amida y 75 por 100 de la sal sódica. Sus investigaciones demostraron que en el hombre la amida del ácido fenil-etil acético se transforma en el organismo humano en ácido fenil-etil acético y piensan que esta diferencia química entre los dos cuerpos tiene poca importancia. Comprobaron que la amida del ácido fenil-etil acético tiene acción sobre el conjunto de los lípidos séricos, que disminuye la colesterolemia en 75-80 por 100 de los casos; que su acción es tanto más marcada cuanto la colesterolemia inicial es mayor y que "actúa contra las perturbaciones bioquímicas que caracterizan a la aterosclerosis tratando de llevarlas a la normalidad".

Además del ácido fenil-etil acético de acción farmacológica hipocolesterolemante, QUINTINO MINGOJA<sup>25</sup>, que en Río de Janeiro ha hecho un resumen muy bueno del tema, enumera otras como el ácido nicotínico, los ácidos grasos no saturados y diversos lipotrópicos.

En el Perú se han estudiado diversas sustancias farmacológicas con acción hipocolesterolemante; así, ELENA SPALLAROSSA<sup>31</sup>, en 1951, comprobó que la tiroxina originaba reducción del colesterol sanguíneo del conejo, produciéndose la máxima disminución a las seis horas; RENÁN BOBADILLA<sup>7</sup>, en el mismo año, encontró que el BAL producía disminución del colesterol sanguíneo del conejo; LILY DAISY LINARES<sup>21</sup> comprobó que la administración de metionina y colina en conejos reducía proporcionalmente la colesterolemia de acuerdo con la cantidad administrada, pero la variación no fué igual en todos los animales, ya que unos emplean los aminoácidos indicados en el proceso de trasmetilación como metabolitos y otros como alimentos plásticos. La acción del lipocaico fué estudiada por JORGE TELLERÍA<sup>33</sup>, quien demostró que producía hipocolesterolemia, que llegaba a su máximo, en la mayoría de casos, a las cuatro horas de la inyección; a partir de esa fecha se

iniciaba la recuperación. Por último, BERTHA PIQUÉ<sup>28</sup> comprobó disminución moderada en la cifra de colesterolemia total, que pasó de 255 miligramos por 100 a 246 mg. por 100 después de administrar a enfermos arterioesclerosos por vía intramuscular 1 c. c. de Heparine-retard Choay, equivalente a 5.000 U. I. de heparina.

JOHNT LECKERT, DONOVAN BROWNE, GORDON MC HARDY y HAROLD CRADIC<sup>20</sup> comprobaron en arterioesclerosos que el Sistosterol y la emulsión de ácidos grasos no saturados reducen de 24 por 100 a 28 por 100 el colesterol sanguíneo, respectivamente.

#### TÉCNICA PARA DETERMINAR COLESTEROLEMIA.

Para determinar colesterolemia total empleé la técnica recomendada por PEARSON, STERN y GAVACK<sup>21</sup>, que es rápida y exacta.

Generalmente la determinación del colesterol total en el suero es morosa y sujeta a errores como resultados de extracción incompleta del colesterol de procesos de manipulación. Estos errores se han eliminado o reducido grandemente en esta nueva técnica, rápida y precisa, que requiere sólo la adición de reactivo al suero, apreciando después la densidad del color. La determinación se hace en menos de treinta minutos.

El material utilizado fueron tubos graduados de centrifuga, pipetas, microtubos y fotocolorímetro de Klett-Summerson.

Los reactivos, todos químicamente puros, de Merck, fueron:

Ácido acético glacial.

Ácido p-tolueno sulfónico (12 por 100 en ácido acético).

Anhídrido acético.

Ácido sulfúrico concentrado.

MODUS OPERANDI.—Las determinaciones se hicieron en ayunas.

Se extrajo 5 c. c. de sangre venosa y se llevó a la estufa de 37° C. durante quince minutos para separar con mayor facilidad el suero; luego se centrifugó a 2.500 revoluciones por minuto durante cinco minutos y se extrajo el suero completamente límpido, sin hemólisis, porque aumentaría el colesterol, ya que en los glóbulos rojos existe colesterol al estado libre.

Dentro de un tubo completamente seco, y con 0,1 c. c. de suero sanguíneo, se añadió 0,1 c. c. de ácido acético glacial; se mezcló, se adicionó 0,5 c. c. de ácido p-tolueno sulfónico y 1,5 c. c. de anhídrido acético. Se mezcló y dejó enfriar durante cinco minutos.

Una vez frío, añadió 0,2 de ácido sulfúrico q. p.; se agita para que se mezcle y se deja en cámara oscura por quince minutos. En seguida se llevó al fotocolorímetro de Klett-Summerson, usando filtro verde. Previamente se pasa un blanco, usando 0,1 de agua en lugar de suero.

Para obtener la concentración del colesterol total contenido en el suero sanguíneo, los datos obtenidos con el fotocolorímetro se multiplicaron por el factor 1,88.

El factor se obtuvo con una solución patrón en la que 0,1 c. c. de solución equivale a sangre que contuviese 200 mg. de colesterol por 100 c. c.

Se tomó 100 mg. de colesterol y se calentó con 50 c. c. de ácido acético. A 0,1 c. c. se agregó 0,1 c. c. de agua, 0,5 c. c. de ácido p-tolueno sulfónico y 1,5 de anhídrido acético. Se mezcló y se dejó enfriar.

Una vez frío se añadió 0,2 c. c. de ácido sulfúrico; se agitó para que se mezclaran bien y se dejó en cámara oscura por quince minutos.

Se usó fotocolorímetro de Klett-Summerson con filtro verde.

La desviación observada fué de 105.

Aplicando la fórmula en que el

$$\text{Factor} = \frac{\text{Concentración}}{\text{Desviación}}$$

$$\text{Factor} = \frac{200 \text{ mg.}}{105}$$

$$\text{Factor} = 1,88.$$

#### INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

La investigación para comprobar las variaciones de la colesterolemia en arterioesclerosis, por acción de la amida del ácido fenil-etil acético, se llevó a cabo en 50 pacientes, de los cuales 30 eran del sexo masculino y 20 del sexo femenino, encontrándose una parte hospitalizados en el Hospital Santo Toribio de Mogrovejo de Lima, y otra parte asistían al Consultorio gratuito San Camilo.

La amida del ácido fenil-etil acético se administró a la dosis de 2,40 gr. al día, ingiriéndose los comprimidos, después de los alimentos, durante tres días.

La extracción de sangre se hizo con jeringuilla para inyecciones hipodérmicas, debidamente esterilizada, al igual que las agujas.

Se extrajo 5 c. c. de sangre en ayunas, de vena del pliegue del codo, que inmediatamente se vació en tubitos también estériles, procediéndose a hacer la cuantificación del colesterol total. El enfermo tomó ese día las primeras seis pastillas de ácido fenil-etil acético, que se repitieron en el segundo y tercero; al cuarto día se volvió a extraer sangre en ayunas para comprobar la acción de la sustancia farmacológica sobre la colesterolemia.

A continuación se expresan los resultados:

#### COLESTEROLEMIA EN HOMBRES DE 69-75 AÑOS CON ARTERIOESCLEROSIS TRATADOS CON AMIDA DEL ÁCIDO FENIL-ETIL ACÉTICO

Número de casos	Antes mg. %	Después mg. %	Disminución
1.....	412	265	147
2.....	370	300	70
3.....	335	270	65
4.....	330	265	65
5.....	326	275	51
6.....	325	275	50
7.....	323	300	23
8.....	316	300	16
9.....	316	295	21
10.....	312	299	13
11.....	310	290	20
12.....	309	301	8
13.....	305	295	10
14.....	301	295	6
15.....	300	290	10
16.....	300	289	11
17.....	299	290	9
18.....	298	290	8
19.....	298	286	12
20.....	296	289	7
21.....	295	286	9
22.....	290	290	11
23.....	289	278	5
24.....	285	280	

El análisis matemático-estadístico de la colesterolemia total, tanto inicial como después de

administrar la sustancia farmacológica, es el que sigue:

Número de casos: 24. Sexo masculino. Edad, 69-75.	Media $\pm$ E. St.	Desv. St. $\pm$ E. St.	Coeficiente variación	Cifras extremas	Porcentaje disminución
Colest. inicial, mg. % .....	314 $\pm$ 5,43	26,64 $\pm$ 3,84	8,48 %	412-285	
Colest. después, mg. % .....	287 $\pm$ 2,40	11,76 $\pm$ 1,69	4,08 %	301-265	8,5 %
Diferencia entre las medias (disminución) .....	27 $\pm$ 5,9				

COLESTEROLEMIA EN HOMBRES DE 78-80 AÑOS CON ARTERIESCLEROSIS TRATADOS CON AMIDA DEL ACIDO FENIL-ETIL ACETICO

COLESTEROLEMIA EN MUJERES DE 59-65 AÑOS CON ARTERIOESCLEROSIS TRATADAS CON AMIDA DEL ACIDO FENIL-ETIL ACETICO

Número de casos	Antes mg. %	Después mg. %	Disminución
1.....	296	284	12
2.....	293	285	8
3.....	285	280	5
4.....	262	260	2
Promedio...	284	277	6,75

Número de casos	Antes mg. %	Después mg. %	Aumento
1.....	209	210	1
2.....	248	252	4
Promedio...	228	231	2,5

Número de casos	Antes mg. %	Después mg. %	Disminución
1.....	367	325	42
2.....	356	310	46
3.....	338	305	33
4.....	326	300	26
5.....	305	280	25
6.....	294	278	16
7.....	286	276	10
8.....	272	250	12
9.....	267	235	32
10.....	257	246	11
11.....	239	236	3
12.....	215	215	—
13.....	196	190	6
14.....	189	185	4

El análisis matemático-estadístico proporcionó las siguientes cifras:

Número de casos: 14. Sexo femenino. Edad, 59-65.	Media $\pm$ E. St.	Desv. St. $\pm$ E. St.	Coeficiente variación	Cifras extremas	Porcentaje disminución
Colest. inicial, mg. % .....	279 $\pm$ 13,78	49,7 $\pm$ 9,74	17,7 %	367-189	
Colest. después, mg. % .....	259 $\pm$ 12,36	44,7 $\pm$ 8,76	17,2 %	325-185	17 %
Diferencia entre las medias (disminución) .....	20 $\pm$ 18,5				

COLESTEROLEMIA EN MUJERES DE 59-65 AÑOS CON ARTERIOESCLEROSIS TRATADAS CON AMIDA DEL ACIDO FENIL-ETIL ACETICO

Número de casos	Antes mg. %	Después mg. %	Aumento
1.....	250	256	6
2.....	235	239	4
3.....	225	228	3
4.....	210	215	5
5.....	200	218	18
6.....	200	215	15
Promedio...	220	228	8,5

Con el objeto de analizar e interpretar el efecto de la amida del ácido fenil-etyl acético sobre la colesterolemia he reunido a los enfermos en dos grupos, relacionados con el sexo masculino

y femenino. Para cada grupo he hecho el promedio de la colesterolemia antes del tratamiento y en seguida el promedio de la colesterolemia después del tratamiento.

En 24 casos de sexo masculino (69-75 años) la colesterolemia media pasó de 314 mg. por 100 antes del tratamiento a 287 mg. por 100. En este grupo se notó que la cantidad inicial de colesterolemia estaba aumentada. Aceptando que la arterioesclerosis, sin ser exclusiva de la edad adulta, es más frecuente entre 65 a 75 años, fué en este grupo donde el porcentaje de disminución fué más acentuado; se comprobó que la disminución fué más marcada cuando la cifra de partida era mayor.

De seis casos de sexo masculino con edades comprendidas entre 78 y 80 años, en cuatro la colesterolemia media pasó de 284 mg. por 100

antes del tratamiento a 277 mg. por 100, siendo el porcentaje de disminución de 6,75 mg. por 100; en los otros dos hubo pequeño aumento de 2,5 mg. por 100 después de administrar ácido fenil-etil acético, pudiendo decirse que esta ausencia de acción hipocolesterolémica es mayor a medida que la cifra de partida se aproxima a las cifras normales.

En el grupo de mujeres, en número de 14, con edades comprendidas entre 59 y 65 años, la colesterolemia media de 279 mg. por 100 anterior al tratamiento, pasó a 259 mg. por 100, siendo la disminución de 20 mg. por 100. En este grupo también la acción hipocolesterolémante de

cifra farmacológica; el porcentaje de disminución está relacionado seguramente con el tiempo de tratamiento.

De acuerdo con el conjunto de las comprobaciones efectuadas por varios investigadores y de las que he hecho, se puede sostener que la amida del ácido fenil-etil acético normaliza la colesterolemia sin que pueda disminuir las cifras de colesterol sérico por debajo de lo normal, y aunque el mecanismo de su acción no está resuelto todavía, parece que actúa sobre el colesterol endógeno.

He comprobado que en algunos arteriosclerosos estudiados la colesterolemia se encontraba dentro del porcentaje aceptado como normal en personas aparentemente sanas; esto se debe probablemente a que se trataba de personas pobres, con alimentación no balanceada, en las cuales la ingesta de alimentos lipídicos es reducida o porque, como lo sostienen algunos investigadores, después que los lípidos ejercen su papel arteriosclerótico vuelven a cifras aceptadas como normales.

#### CONCLUSIONES.

1.<sup>a</sup> He investigado, por primera vez en el Perú, la acción de la amida del ácido fenil-etil acético en 50 sujetos arteriosclerosos, de los cuales 30 fueron del sexo masculino y 20 del sexo femenino.

2.<sup>a</sup> Se dosificó la colesterolemia con la técnica de Pearson, Stern y Gavack, comprobando que la cifra máxima de colesterol total a los 75 años en hombres fué de 412 mg. por 100, disminuyendo después de esa edad.

3.<sup>a</sup> En 24 casos de sexo masculino, con edades comprendidas entre 69 y 75 años, la cifra media de colesterolemia total fué de 314 mg. por 100; después de administrar 240 mg. de amida del ácido fenil-etil acético disminuyó a 287 miligramos por 100, siendo la cifra media de disminución para el colesterol total de 27 miligramos por 100.

4.<sup>a</sup> En cuatro sujetos de sexo masculino de 78 a 80 años la cifra media de colesterolemia total fué de 284 mg. por 100; después de administrar amida del ácido fenil-etil acético disminuyó a 277 mg. por 100, siendo la disminución media de 6,75 mg. por 100. En dos casos la cifra media del colesterol total fué de 288 mg. por 100; después de ingerir amida del ácido fenil-etil acético aumentó a 291 mg. por 100, siendo el promedio de aumento de 2,5 mg. por 100.

5.<sup>a</sup> En 14 casos de sexo femenino, con edades comprendidas entre 59 y 65 años, la cifra media de colesterolemia total fué de 279 mg. por 100; después de administrar la amida del ácido fenil-etil acético el colesterol disminuyó a 259 miligramos por 100, siendo la disminución media de 20 mg. por 100.

6.<sup>a</sup> En seis casos del sexo femenino, con edades de 59 a 65 años, la cifra media de colesterolemia total fué de 220 mg. por 100; después

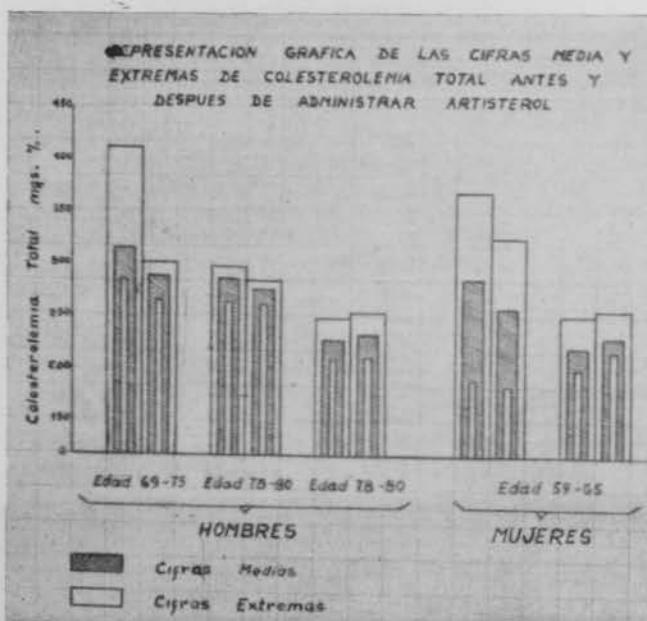


Fig. 1.

la amida del ácido fenil-etil acético fué más acentuada cuanto mayor es la cifra de partida, notándose que en las cifras cercanas a lo normal la acción es casi nula.

En seis mujeres de 59 a 65 años la amida del ácido fenil-etil acético no tuvo acción sobre la colesterolemia, observándose ligero aumento, que depende probablemente de factores individuales. Se puede sostener también que el aumento se debe a movilización del colesterol almacenado en las vísceras, pudiendo presentarse disminución si el tratamiento prosiguiere más tiempo.

En cuanto al sexo, la mujer ofrece cifras de colesterol sérico menores que el hombre, y la mujer, antes de la etapa de la menopausia, es menos susceptible que el hombre a la arteriosclerosis.

Es necesario anotar que las investigaciones efectuadas por COTTET y MATHIVAT<sup>12</sup>, GARRONE y COLETTE-BOSSEY<sup>16</sup>, MONINNI y LE BRUN<sup>26</sup>, COTTET, MATHIVAT y REDEL<sup>11</sup>, comprobaron porcentaje de disminución de 75-80 por 100 como mínimo, después de tratamiento de dos a cinco meses, que no he podido poner en práctica por no disponer de abundante cantidad de la sustan-

de administrar la sustancia farmacológica el colesterol total varió a 228 mg. por 100, siendo el aumento promedio de 8,5 mg. por 100.

7.<sup>a</sup> Se comprobó que la disminución de la colesterolemia es tanto más acentuada cuanto la cifra primitiva es mayor y prácticamente es nula cuando esta cantidad es normal o vecina a la normal.

8.<sup>a</sup> La amida del ácido fenil-etil acético es hipocolesterolemica, normalizando la colesterolemia sin que la disminuya por debajo de lo normal.

#### RESUMEN.

Se estudia el efecto de la amida del ácido fenil-etil acético sobre el colesterol sanguíneo en 50 sujetos arteriosclerosos, 30 hombres y 20 mujeres. En la mayor parte de los casos la colesterolemia elevada se normalizó, siendo esta disminución tanto mayor cuanto más alta es la cifra basal.

#### BIBLIOGRAFIA

1. AGUADO, BELIA.—Tesis de Bachiller en Farmacia. Lima, 1954.
2. ANITSCHOW, N.—Beitr. Pathol. Anat., 56, 379, 1913.
3. BALACER-VINTRO.—Rev. Esp. Fisiol., 10, 1, 1954.
4. BAMBAREN A., CARLOS.—Com. personal.
5. BARGETON, D., KRUMM - HELLER, C. y TRICAUD, MILE.—Compt. Rend. Soc. Biol., 148, 63, 1954.
6. BLOCK, K. y RITTENBERG, D.—J. Biol. Chem., 145, 625, 1942.
7. BOBADILLA, RENÁN.—Crón. Méd., 72, 85, 1955.
8. CASTEX, M.—Prensa Méd. Argent., 41, 1.647, 1954.
9. COTTET, J., VIGNALOU, J., REDEL, J. y COLAS-BELCOUR.—Soc. Méd. Hop. Paris, 2, 903, 1952.
10. COTTET, J., REDEL, J., KRUMM-HELLER y TRICAUD, MILE.—Bull. Acad. Nat. Med., 27, 441, 1953.
11. COTTET, J., MATHIVAT, A. y REDEL, J.—Presse Méd., 62, 939, 1594.
12. COTTET, J. y MATHIVAT, A.—Presse Méd., 63, 1.005, 1955.
13. ENSELMÉ, J. y TIGAUD, R.—Soc. Pharmacodyn. et Therap., 3, 52, 1954.
14. FABER, M.—Arch. Pathol., 48, 542, 1949.
15. FROIMOVICH, J.—Arteriosclerosis. Estudio clínico experimental, 9. Valparaíso, 1952.
16. GARRENE, G. y COLETTE - BOSSONEY.—Schweiz. Med. Wschr., 86, 417, 1956.
17. GOFFMAN, G., LINDGREN, F., ELLIOT, H., MANTZ, W., HEWITT, J. y STRISOWER, B.—Bull. New York Acad. Med., 26, 279, 1952.
18. GOFFMAN, G. y cols.—Circulation, 2, 181, 1950.
19. JACKSON, R. y WILKINSON, CH.—Ann. Int. Med., 37, 1.162. U. S. A., 1952.

20. LECKERT, J., BROWNE, D., MC HARDY, G. y CRADIC, H.—J. Louisiana State Med. Soc., 110, 260, 1958.
21. LINARES, LILY.—Crónica Méd., 73, 55, 1953.
22. LIPMANN, F.—Federation Proc., 12, 673, 1953.
23. LYNNEN, F.—Federation Proc., 12, 683, 1953.
24. MAHLER, H.—Federation Proc., 12, 694, 1953.
25. MINOGA, QUINTINO.—Anais de Farm. e Quím. São Paulo, 9, 52, 1958.
26. MONINNI, G. y LE BRUN, S.—Minerva Méd., 43, 864, 1955.
27. PEARSON, S., STERN, S. y McGAVACK, T.—Analyt. Chem., 25, 813. D. C., 1953.
28. PIQUE, BERTHA.—Tesis de Bachiller de Farmacia. Lima, 1955.
29. POMERANZE, G.—Sinopsis Méd. Internac., 3, 49, 1954.
30. REDEL, J. y COTTET, J.—Comptes Rend. de l'Acad. Sci., 236, 2.553, 1953.
31. SPALLARASSA, ELENA.—Crónica Méd., 71, 97, 1954.
32. STEINBERG, D. y FREDRICKSON, D.—Circulation, 3, 493, 1955.
33. TELLERIA, JORGE.—Tesis de Bachiller de Farmacia. Lima, 1952.

#### SUMMARY

The effect of the amide of phenyl-ethyl acetic acid on blood cholesterol is studied on 50 arteriosclerotic patients, 30 men and 20 women. In most cases high cholesterol levels were decreased; the higher the basal levels the greater was the decrease.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Wirkung von Phenyl-ethyl-Essigsäure auf das Blutcholesterol von 50 Patienten mit Arteriosklerose studiert, davon 30 Männer und 20 Frauen. In der Mehrzahl der Fälle kehrte der erhöhte Cholesterinsäurewert wieder zur Normalität zurück und zwar, je höher der basale Wert, umso grösser der Abfall.

#### RÉSUMÉ

Etude de l'effet de l'amide de l'acide phénil-éthyl acétique sur le cholestérol sanguin chez 50 sujets artérioscléreux, 30 hommes et 20 femmes. Dans la plupart des cas, la choléstérolémie élevée se normalisa; cette diminution est d'autant plus grande que le chiffre basal est élevé.