

TRACTAMENT DE LA HIPERCOLESTEROLÈMIA

pel

Dr. I. BALAGUER I VINTRÓ

Atès el curt espai de temps de què disposem, em veig obligat a comentar únicament uns punts concrets. En primer lloc m'ocuparé de la colesterolemia normal i dels tipus d'hipercolesterolemia; en segon lloc, dels resultats i dels inconvenients dels mètodes per a reduir la colesterolemia i, en tercer lloc, del que podem esperar de la reducció de la hipercolesterolemia.

La xifra de colesterol no és una dada tan constant ni tan fixa com la d'altres components de la sang. Això jo crec que és degut en gran part al fet que les lipoproteïnes són els vehicles de transport del colesterol absorbit a partir del budell. Tampoc no hi ha un acord respecte a les determinacions de la colesterolemia. Això, ja ho veiérem a la sessió anterior d'aquesta Societat en què ens fou presentada una comunicació demostrant que hi ha encara coses molt importants per aclarir en l'estudi de les reaccions per a determinar el colesterol. Aquest és el motiu que les xifres donades pels distints laboratoris siguin molt diferents. Un dels factors que més hi influeixen és el de l'extracció dels greixos a partir de la sang. Les diverses tècniques emprades, la temperatura, el temps entre l'extracció i la determinació i les altres condicions en què és portada a cap, expliquen que solament siguin comparables els resultats obtinguts amb el mateix mètode, per la mateixa persona i en les mateixes condicions. Això és un obstacle per a estudiar la hipercolesterolemia. Ara: ¿quina és la xifra de colesterolemia normal en el nostre medi, al nostre país? És molt difícil de precisar-ho, però hom pot considerar que en els adults de 40 a 60 anys, que són la majoria dels candidats a tractar la hipercolesterolemia, podem donar com a xifres normals les compreses entre 180 i 240 mg per 100 c c amb una mitjana situada entre 200 i 210 mg per 100 c c. JIMÉNEZ DÍAZ, a Madrid, fa 10 anys donà

la xifra de 204 mg per 100 c.c. Els estudis alemanys donen una xifra de 205 mg per 100 c.c., i nosaltres, amb el Prof. GIBERT-QUERALTÓ, fa set anys vam donar també una xifra de 204-205 mg per 100 c.c. És a dir que, als països que podem considerar intermedis, en l'actual divisió de països que citava CASARES respecte al problema de l'aterosclerosi, podem considerar aquesta xifra com a xifra mitjana. Ara: vistes les variacions de tècniques, podem situar la normalitat entre 180 i 240 mg per 100 c.c. Amb les tècniques que nosaltres utilitzem en el moment actual admetem, d'una manera arbitrària, un error de ± 30 mg per 100. És a dir, que tota variació que sigui inferior als 30 mg, la considerem com a possible variació de la tècnica. Per tant, si considerem com a xifra màxima acceptable la de 240 mg, afegint-hi aquests 30 mg — ja dic que això és purament arbitrari —, creiem que no podem parlar d'hipercolesterolèmia per sota de 270 mg per 100 c.c. En realitat, en els malalts que presenten un veritable problema des d'aquest punt de vista trobem colesterolèmics de l'ordre de 300, 400 i fins 500 mg per 100 c.c. Aquests creiem que són els veritables malalts amb hipercolesterolèmia. Modificar el colesterol quan es troba entre 200 i 270 mg, ens sembla que és el motiu que hi hagi tant de pessimisme i es plantegin tants de dubtes en la relació entre malalts vasculars i hipercolesterolèmia. És a dir, que estic d'acord amb les manifestacions anteriors del Dr. CASARES quan ha dit que hi havia dos tipus de fets diferents: d'una part, els malalts amb malalties vasculars, amb malaltia cardiosclerosa, localització coronària o altres localitzacions amb colesterol dins uns límits normals, més o menys alts, però dins uns límits normals, en els quals indubtablement cal buscar d'altres explicacions de llur malaltia. I d'altra part, un grup de malalts amb una hipercolesterolèmia ben manifesta, en els quals és molt possible que influeixi en llur malaltia vascular aquesta xifra augmentada de colesterol. Aquest grup de malalts són els que formen part d'una sèrie de malalties del metabolisme que evidentment van acompanyades d'hipercolesterolèmia. Nosaltres estem convençuts que aquestes malalties del metabolisme compten extraordinàriament en la presentació d'accidents coronaris en persones relativament joves. El 50 per 100 de tots els malalts que hem vist que han presentat un infart de miocardi abans dels 45 anys presentaven una hipercolesterolèmia del tipus de les citades, és a dir, francament manifesta, per damunt els 270 mg per 100 c.c., i aquesta hipercolesterolèmia anava acompanyada d'altres manifestacions patològiques dels lípids que ara no citem per haver deixat aquest problema fora de la nostra exposició d'avui. Amb això vull assenyalar que en un grup limitat i concret de malalts la hipercolesterolèmia té

un valor patogènic important. Entre aquestes malalties ja esmentades hi ha les hiperlipèmies hipotiroïdals i diabètiques que són simptomàtiques i ben conegudes, i la hiperlipèmia essencial amb sèrum tèrbol, que és una malaltia, segons la nostra experiència, molt rara. Finalment hi ha la hipercolesterolèmia familiar, malaltia hereditària i familiar que va acompanyada de dipòsits de colesterol, xantomes, a la pell o als tendons, però que en els familiars de malalts que presenten la clínica de la malaltia es troben amb molta facilitat hipercolesterolèmies manifestes. Jo penso que aquests són els relativament joves que he tingut l'oportunitat de veure amb accidents vasculars i amb xifres de colesterol molt altes i sèrum clar. Crec que, com ha passat en moltes altres malalties, a mesura que hom ha treballat i ha investigat en aquest terreny, han anat essent posades de manifest aquestes formes decapitades, formes monosimptomàtiques de les quals molts malalts no presenten sinó la hipercolesterolèmia i l'afectació de l'aparell cardiovascular, és a dir, els dipòsits de colesterol a l'aparell arterial sense trobar dipòsits en els tendons ni dipòsits de la pell. Altres vegades veiem dipòsits a la pell també en aquests malalts; corresponen a una forma més complexa de la malaltia. Ara: atès que existeix un grup determinat de malalts amb hipercolesterolèmia, creiem que és aquesta la que cal medicar; no pas els discrets augmentos en el colesterol no significatius estadísticament que hom pot observar entre els arteriosclerosos.

De totes les substàncies descrites pel Dr. LAPORTE voldria ara limitar-me a esmentar només aquelles de les quals tenim alguna experiència. En primer lloc voldria parlar lleugerament de la dieta. És indubtable que la xifra de colesterol en sang és influïda seriosament per la dieta del malalt. Així, com podem veure a la fig. 1, hem observat notables reduccions de la colesterolèmia en malalts amb hipercolesterolèmia ingressant-los en un servei hospitalari i posant-los a dieta de KEMPNER. Per exemple: aquest era un malalt de 43 anys que feia un any que visitàvem per uns edemes flebítics de les extremitats i que presentava un bloqueig complet de branca esquerra, del feix de His. Quan el veiérem per primera vegada tenia una colesterolèmia de 390 mg per 100 c.c., acompanyada d'una alteració de la xifra de lípids totals. Al mateix temps hi havia hipercoagulabilitat, un altre dels factors que trobem associats en aquests malalts. Al cap de 25 dies d'ésser sotmès a una dieta de KEMPNER i de repòs a l'hospital, sense cap altra mesura, la xifra de colesterol havia baixat de 390 mg a 300 mg, i un mes després baixà fins a 200 mg per 100 c.c., exclusivament amb les mesures esmentades. I bé: en aquest moment —i ací voldria assenyalar que hom dona cada

vegada més importància a la influència del "stress" i de les emocions quant a la possibilitat d'augmentar la xifra de colesterol — en aquest moment el malalt presentà un accident tromboflebitic coincidint amb un augment considerable, segons el seu tromboelastograma, de la seva hipercoagulabilitat. Coincidí amb l'agreuiment del seu veí d'habitació. Durant aquells dies foren

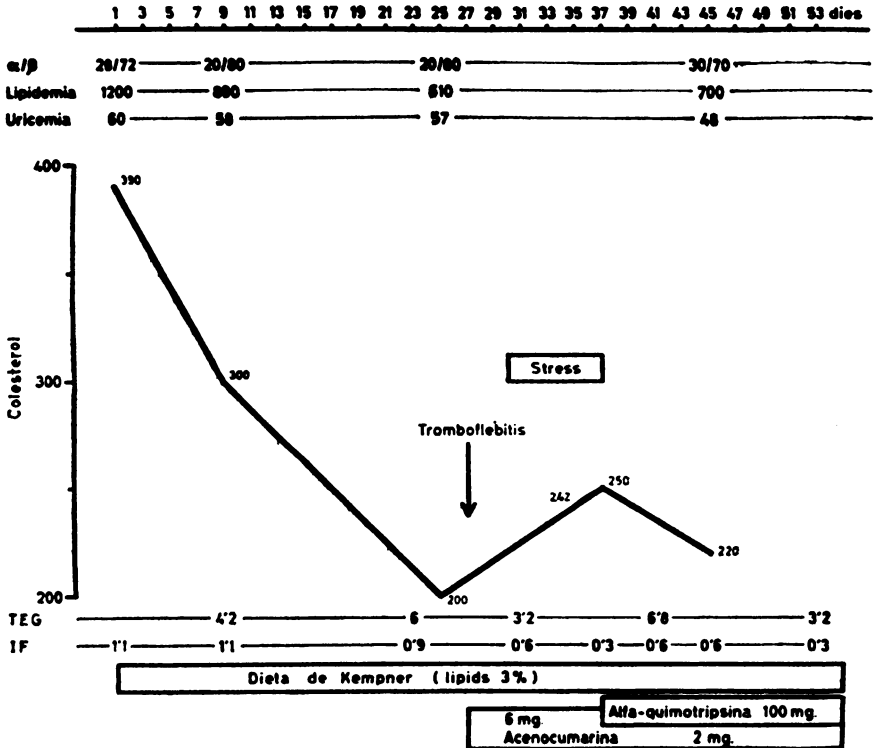


Fig. 1

fetes diverses determinacions de colesterolèmia que demostraren un augment de 50 mg. Posat altra vegada el malalt en repòs psíquic, sol, i resolt el problema de la seva tromboflebitis, que, a més, el tranquil·litzà molt, atès que això li semblà que descobria la causa dels seus edemes, la xifra de colesterol tornà a baixar a 220 mg exclusivament per efecte de la dieta.

No sempre ha baixat el colesterol amb una dieta tan rigorosa.

Dels altres medicaments o mètodes emprats per a reduir el colesterol exogen, tenim experiència amb els àcids grassos insaturats. Tinc la impressió clínica que la major part dels malalts sotmesos a la ingesta d'àcids grassos no saturats, però sense formar part integrant de la dieta, difícilment toleren l'absorció d'una quantitat suficient d'àcids grassos insaturats. Nosaltrares, a aquests malalts, els donem 60 cc d'oli de blat de moro, i els hem trobat moltes intoleràncies digestives. Quant al colesterol, hem vist lleugers descensos sense un valor significatiu. Pensem que les coses deuen ésser molt diferents en els països anglosaxons, acostumats a una alimentació amb greixos d'origen animal. En aquest cas l'administració dels àcids grassos insaturats de procedència vegetal deuen produir uns efectes molt diferents que al nostre país, on l'alimentació habitualment és formada en gran part per àcids grassos vegetals, i, per tant, no és estrany que es vegin molt poques modificacions en la xifra dels lípids. Com a reductors de l'absorció, però no en el pla terapèutic, hi ha referències d'alguns antibiòtics que actuarien destruint la flora intestinal i, per tant, dificulten l'absorció. Hom ha assajat la neomicina com a reductor del colesterol.

Taula I

Resultats amb D-TIROXINA

Malalts	COLESTEROL		LÍPIDS		LIPOPROTEINES		TEMPS
	Abans	després	Abans	després	Abans	després	
J.E.G. 54a. HC 3127	283	352	1213	1400	10	17	4 mesos
J.A.A. 51a. HC 7831	361	377	1380	1090	20	33	3 "
C.M.A. 54a. HC 8186	305	226	964	840	27	25	4 "
M.M.R. 46a. HC 8523	300	268	1262	997	28	20	6 "
E.O.B. 72a. HC 8808	268	300	1263	1286	32	37	2 "
L.S.S. 46a. HC 8712	280	325	930	948	22	28	3 "
G.H.S. 60a. HC 7849	250	265	952	927	12	30	5 "
Mitjanes	292	302 +0%	1138	1070 -6%	22	27	3,8 mesos

Passem seguidament a les substàncies que ajuden a la destrucció del colesterol. Sobre l'àcid nicotínic, del qual ja ha parlat el Dr. LAPORTE, nosaltres personalment no hi tenim cap experiència perquè considerem que les dosis clíniques recomanades — que oscillen entre 1,5 g i 6 g — pocs malalts són capaços de tolerar-les, i, per tant, no ho hem provat mai. Una altra substància és el derivat dextrogir de la tiroxina, sobre el qual tenim una

certa experiència. Començarem d'utilitzar-lo a dosis de 8 mg, és a dir, relativament altes. Però, malgrat el que n'esperàvem, hem obtingut uns resultats molt mediocres, més ben dit, pràcticament nuls. A la Taula I hi ha els resultats en 9 malalts que han estat sotmesos a l'administració de 8 mg diaris de d-tiroxina durant una mitjana de dos mesos i, fins i tot en alguns casos, de tres mesos. El colesterol ha passat de 292 mg a 302 mg per 100 c c, és a dir, que, pràcticament, no s'hi ha vist cap diferència. Dos dels malalts d'aquest grup presentaven un augment de llurs crisis anginoses en prendre la dosi de 8 mg. No hem observat, en canvi, pèrdua de pes, com

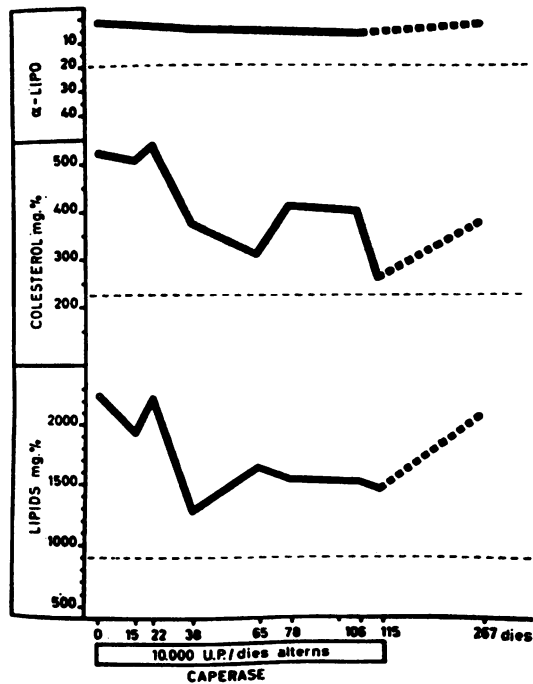


Fig. 2

indiquen d'altres autors. En conjunt creiem que la d-tiroxina solament serà útil en un nombre limitat d'hipercolesterolèmics.

Passant ara als inhibidors de la síntesi del colesterol, podem dir que, sobre l'àcid fenil-etil-acètic, no hi tenim cap experiència. Els estudis experimentals que hi férem quan fou proposat per COTTET i col. ens demos-

traren que no era capaç d'inhibir la hipercolesterolèmia experimental de l'animal. I, per tant, no tinguérem gaire interès a provar-ho en aquells moments a la clínica. No hem provat, doncs, cap preparat que actuï en els primers moments de les fases de síntesi del colesterol. Quant als estrògens, haig de destacar que, si bé és veritat — i nosaltres mateixos ho hem pogut comprovar experimentalment — que els estrògens augmenten el contingut en fosfolípids, i, per tant, llur intervenció sobre el metabolisme lipídic és realment molt favorable, hi ha uns treballs d'OLIVER — amb els quals coin-

Taula II

GRUP A.-COLESTEROL INICIAL SUPERIOR A 300 mgr.			
Casos	0 dies	30 dies	60 dies
2	460	260	199
3	510	373	315
4	350	202	202
9	304	210	250
10	350	240	310
13	315	242	264
16	365	300	-
17	400	400	-
18	380	260	210
28	364	198	-
29	355	257	-
31	330	257	250
Mitjanes	373	265	250

cideix l'experiència relativament petita que jo tinc sobre la utilització d'estrògens en clínica — que fan la impressió que els malalts amb insuficiència coronària empitjoren de llur simptomatologia dolorosa amb l'administració d'estrògens. Una altra substància sobre la qual realment tenim una certa experiència és el triparanol. Del triparanol, el Dr. LAPORTE ja n'ha assenyalat els inconvenients teòrics. Nosaltres, amb el triparanol, obtinguérem disminucions moderades de la xifra de colesterol. Amb la dosi de 250 mg pràcticament no veiérem els inconvenients que han motivat la seva

retirada. Tanmateix, ja hem vist que només actua a l'última fase i, per tant, sembla que no és interessant.

Passem ara a una altra substància sobre la qual tenim una certa experiència i que és l'hepatocalasa. La fig. 2 correspon al primer malalt al món que ha utilitzat l'hepatocalasa amb la finalitat de disminuir la xifra de

Taula III

GRUP B.-COLESTEROL INICIAL ENTRE 240 i 300 mgr.

Casos	0 dies	30 dies	60 dies
1	300	275	350
5	265	171	175
6	298	340	276
7	299	260	300
8	272	240	305
11	298	308	325
12	275	294	248
14	273	248	287
15	270	-	185
19	290	215	200
20	281	-	251
21	280	200	-
22	300	280	-
23	300	230	-
24	267	-	196
25	280	230	-
26	260	235	-
27	300	300	-
30	290	167	-
32	290	175	150
Mitjanes	284	245	249

colesterol. Es tractava d'un home de 40 anys que als 37 presentà un infart de miocardi anterior extens. Nosaltres el veiérem per primera vegada un any després, i li observàrem xifres continuades d'hipercolesterolemies de 520 mg per 100 cc amb sèrum clar i acompanyat d'una hiperlipèmia també ben evident. Tenia antecedents hereditaris; el seu pare havia mort d'infart de miocardi a 50 anys. En aquest malalt, que fou el primer en qui empràrem

Caperase, a partir del suggeriment fet pel Dr. BARCELÓ, a dosis de 10.000 unitats alternes, durant un període de 115 dies, veiérem una disminució notable de la xifra de colesterol, que de 520 mg acabà essent de 275 mg per 100 c.c., acompanyada d'una disminució també notable dels lípids totals. Cal assenyalar que al cap de 263 dies de l'inici de la terapèutica, havent abandonat el tractament amb hepatocatalasa el dia 115, el malalt presentava altra vegada un augment de colesterol i de lípids. El resultat d'aquest malalt, realment prometedor, ens inclinà a provar el Caperase en d'altres malalts. A la Taula II podem veure els resultats obtinguts en 12 malalts que presentaven un colesterol superior als 300 mg. Abans de començar, la mitjana era de 373 mg, i passà a 265 mg al cap de 30 dies, i a 250 mg per 100 c.c. al cap de 60 dies de tractament; és a dir, que s'ha obtingut un descens mitjà del 32 per 100, corresponent a una baixa moderada en quatre casos i a una baixa superior als 80 mg en 7 casos. Provàrem també l'acció sobre altres 20 casos en els quals el colesterol oscil·lava entre 300 i 240 mg per 100 c.c. En conjunt hi ha moltes diferències (Taula III); malgrat que les mitjanes baixen de 284 a 245-249 mg per 100 c.c., amb un descens de l'ordre del 15 per 100, hi ha menys casos que responen d'una manera brillant. El colesterol augmentà en 2 casos, no es modificà en 7 casos, baixà moderadament en 5 casos i baixà marcadament en 6 casos. És a dir, per sota dels 300 mg és molt més difícil de veure uns resultats realment satisfactoris. A la fig. 3 es resumeixen els resultats disposats d'una manera més gràfica.

Com a inconvenients de l'administració d'hepatocatalasa, solament hem observat una lleugera astènia en alguns casos a les primeres injeccions, i algun pacient ha sofert alguna reacció anafilàctica. En aquest últim cas cal abandonar la medicació, ja que són reaccions anafilàctiques creixents i cada vegada més importants. Per això en el moment actual intentem de veure si la hepatocatalasa per via rectal és també eficaç, cosa que encara no sabem.

A més d'aquestes substàncies, en el moment actual treballem amb una altra que també ha estat proposada com a inhibidora de la síntesi del colesterol però de la qual no podem donar cap resultat encara. Es tracta d'un preparat oral d'androsterona amb clor-fenisat. Aquesta darrera substància passa d'ester a àcid lliure en el plasma i separa l'androsterona de la seva combinació amb les proteïnes plasmàtiques, i sembla que l'augment d'androsterona modifica el metabolisme dels lípids.

És evident que en el moment actual es pot aconseguir una acció hipocolesterolemiant quan hi ha hipercolesterolemia, i que cada vegada tindrem més mitjans per a aconseguir-ho.

I bé: a la clínica, què en podem esperar? Evidentment, la història natural de la malaltia coronària i la història natural de l'arteriosclerosi són per a nosaltres encara tan desconegudes, que ens és molt difícil d'esperar quelcom concret de la disminució del colesterol. Sabem que disminuïm les xifres biològiques, però no sabem clínicament si influïm sobre la malaltia arterial. Creiem que l'alteració dels lípids és un dels símptomes, que, en-

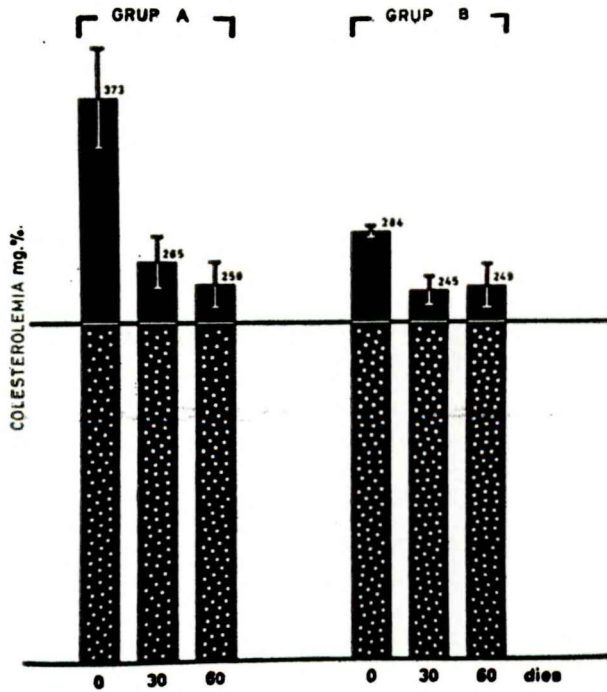


Fig. 3

sems amb la hipercoagulabilitat, un determinat tipus biològic, etc., es troba en un determinat tipus de malaltia vascular que forma part de les malalties degeneratives de les artèries. No sabem encara què en podem esperar, de disminuir el colesterol, si bé, davant una hipercolesterolèmia manifesta, creiem que és interessant d'intentar disminuir la xifra de colesterol. Hi ha unes breus regles que, ateses les substàncies de què disposem en el moment actual, cal tenir en compte. Aquestes regles són les següents: 1.ª Només

és possible d'esperar un canvi important de la colesterolemia quan les xifres siguin superiors a 300 mg. 2.^a El descens que es pot assolir amb les actuals medicacions és de l'ordre del 30 per 100 de la xifra inicial. 3.^a Per a valorar l'eficàcia d'un determinat medicament en un cas concret, els efectes han de veure's dins els primers 60 dies. 4.^a Malgrat continuar la medicació, hi ha una tendència més o menys intensa a un nou augment del colesterol després de la baixada inicial, si bé les xifres resten encara lluny de la inicial. 5.^a Quan s'interromp la medicació, la colesterolemia torna a pujar en poques setmanes a la xifra inicial. 6.^a La modificació de la xifra del colesterol no sempre va acompanyada de canvis en els líquids totals o en la proporció de lipoproteïnes. En resum: podem dir que ens trobem a l'inici d'un nou camí terapèutic ple de possibilitats però també ple d'incerteses.

