

## LA COLESTERINA, SU VALORACIÓN Y EL MANTENIMIENTO DE SU CONSTANCIA

por los doctores

LOUIS BUGNARD y CAMILLE SOULA

de la Facultad de Medicina de Toulouse

Son pocos los asuntos, en biología, que hayan despertado tanto el interés de los médicos como el de la colesterinemia. Después de los trabajos de CHAUFFARD, de GUY LAROCHE, gracias al procedimiento de dosificación de GRIGAUT, la colessterina de la sangre ha originado numerosas publicaciones médicas. No obstante los problemas fisiológicos que suscita la colesterinemia, solamente han retenido la actividad científica de un pequeño número de investigadores lo mismo en el extranjero como en Francia. Por eso nos ha parecido útil reunir en una exposición de conjunto los resultados obtenidos en nuestras investigaciones escalonadas durante más de diez años, pareciéndonos esta síntesis de fuerza suficiente para esclarecer la cuestión en el día de mañana.

Actualmente, la colessterina de la sangre se nos aparece como un componente del plasma cuyas relaciones con el quimismo de la nutrición son infinitamente menos importantes que el papel puramente físico que desempeña en la fijeza del medio humoral.

Nuestros estudios sobre la regulación colesterinémica han demostrado que las variaciones de la cantidad de colessterina en el plasma son independientes de la producción y de la destrucción de la colessterina en el organismo y no hacen más que señalar desplazamientos de la colessterina en el tejido sanguíneo. La colessterina pasa del plasma a los elementos celulares y viceversa: estos cambios de lugar van unidos a los cambios gaseosos de la respiración y a las modificaciones de la reacción ácidobásica de la sangre. La regulación colesterinémica es tributaria de los fenómenos de regulación puramente física de la constancia del medio interior.

Expondremos por qué concatenación de hechos hemos llegado al conocimiento de este mecanismo regulador, y al mismo tiempo examinaremos el estado actual de los problemas que plantea la colesterinemia.

Conviene precisar ante todo que entendemos por colesterinemia la presencia de la colessterina en el plasma sanguíneo. El grado de la colesterinemia indica, pues, la cantidad de colessterina contenida en la parte líquida de sangre, valor que precisa distinguir de la cantidad de colessterina contenida en la sangre total: plasma y glóbulos. La colesterinemia es común a todas las especies.

La colessterina es un principio constituyente de todos los elementos celulares. Los hematíes y los leucocitos la contienen en notable proporción igual que todas las células. No es, pues, sorprendente encontrar notables cantidades de ella en el plasma. Pero su presencia en el plasma ofrece un carácter digno de atención y en cierto modo paradójico.

### *Estado de la colessterina en el plasma*

A pesar de que la colessterina es insoluble en el agua, el plasma, aun siendo perfectamente límpido, ópticamente vacío la contiene en cantidades superiores a 1 gramo por litro. Si se hace con esa cantidad de colessterina una suspensión en agua se obtiene un líquido de aspecto lechoso. Desde luego, estas suspensiones lechosas son inestables y únicamente persisten mientras se las agita.

Sólo por adición de lecitina o de albúmina se puede dar a esta suspensión una estabilidad pasajera. Pero estas adiciones son insuficientes para realizar integralmente las condiciones físicoquímicas que aseguran en el plasma la solubilidad de la colessterina.

La significación de la colesterinemia no puede aclararse sino por el conocimiento de los factores que, en las condiciones del funcionamiento normal, determinan la solubilidad de la colessterina. Nuestro estudio ha puesto en evidencia uno de estos factores: el estado de los gases de la sangre.

La colessterina se encuentra en el plasma, parte en estado libre y parte combinada, bajo la forma de ésteres de ácidos grasos. La proporción entre la colessterina libre y la colessterina esterificada es todavía mal conocida.

Las combinaciones de la colessterina con otros componentes del plasma pueden influir notablemente en su solubilización. Los trabajos de MACHEBOEUF incitan a creerlo.

La existencia de una combinación soluble entre las albúminas del plasma y la colessterina ha sido sostenida por muchos autores; otros, en cambio, han invocado una asociación lecitino-colessterínica en la cual la colessterina sería la fase dispersa en el seno de la lecitina, fase dispersante. MACHEBOEUF ha estudiado reciente-

mente los fosfoaminolípidos y estéridos de la sangre. Por una larga serie de fraccionamientos obtenidos por modificaciones sucesivas de la reacción del medio, ha podido extraer del suero y del plasma del caballo una substancia formada por 60 % de prótidos y 40 % de fosfolípidos y estéridos con pequeñas cantidades de coles-terina libre, dando con el agua soluciones perfectamente límpidas tan pobres en gránulos ultramicroscópicos como la clara de huevo fresco. La solubilidad en el agua es tal, que se pueden obtener gelatinas límpidas conteniendo 100 gramos de lípidos por litro. En estos complejos los ésteres de la coles-terina están unidos a la albúmina por vínculos suficientemente fuertes para modificar sus caracteres de solubilidad y permitirles resistir la acción de los disolventes ordinarios de los lípidos del plasma. Si por un tratamiento apropiado se disocian estos complejos, la solución toma un aspecto turbio, lechoso, que indica que ya no existe una verdadera solución. La presencia de los complejos lipoproteicos indica que una parte de la coles-terina plasmática está solubilizada a base de una combinación de este orden; queda por explicar la solubilización de la coles-terina libre en el plasma (1).

Desde el punto de vista químico, la coles-terina existe en las células igual que en el plasma, en estado libre o en estado de ésteres de ácidos grasos. En ciertas células, y en particular los glóbulos rojos, y las células nerviosas, la coles-terina está predominantemente en estado libre; se la encuentra casi exclusivamente combinada en el hígado, las cápsulas suprarrenales y las células adiposas.

Desde el punto de vista físico se presenta bajo diversos estados: puede formar parte integrante del protoplasma celular y resistir la acción de sus disolventes y entonces es imperceptible al microscopio; puede aparecer en forma embarullada; esferular, más o menos asociada a otros lípidos, o bajo la forma de cristales. Esta variabilidad de aspecto corresponde verosímilmente a fases diversas de la intervención de la coles-terina en la vida celular. Las soluciones muy concentradas de los complejos de MACHEBOEUF toman el aspecto de gelatinas viscosas elásticas y se comportan en presencia de soluciones diluídas de sales neutras como una fase del medio ambiente. Se ha llegado a pensar que los complejos de este orden desempeñan un papel importante en la constitución y el comportamiento físicoquímico del protoplasma, el cual está integrado por agua, por prótidos y por lípidos.

Las nociones un poco dispersas que poseemos sobre el papel de la coles-terina en la vida de los tejidos, hacen intervenir siempre sus propiedades físicas.

(1) Conviene referir al estado físico de la coles-terina de la sangre lo que se sabe de su estado en los elementos celulares. Por otra parte, la coles-terina de la sangre y la que se encuentra en las células no pueden considerarse separadamente más que por las necesidades expositivas, pues fisiológicamente la coles-terina de la sangre y la de los tejidos se intercambian o relevan mutuamente; la naturaleza de todas las nociones adquiridas sobre la coles-terina hace atribuir a esta substancia un papel físico en los complejos protoplasmáticos.

Se le ha atribuído un papel de transporte de los demás lípidos (este papel de transporte sería recíproco). La coles-terina, sobre todo en estado libre, absorbe grandes cantidades de agua y desempeña un importante papel en la hidrofilia de los tejidos. PARNAS lo considera como el cemento de las estructuras protoplasmáticas. Sus propiedades antihemolíticas y antitóxicas son consecuencia de la facultad mediante la cual absorbe un gran número de venenos. El papel importante que parece desempeñar en la permeabilidad celular se debe por una parte a sus propiedades de disolvente, y también al hecho de que rebaje la tensión superficial protoplasmática, y aun se admite que se conduce como un aislante y regulariza los cambios iónicos entre la célula y el medio que la baña.

Según MINOVICI, la coles-terina de la substancia blanca nerviosa desempeñaría un papel de aislante del influjo nervioso. Los trastornos observados en el curso de ciertas enfermedades nerviosas acompañadas de hipercolesterinemia, se explicarían por la expoliación en provecho de la coles-terina de las fibras nerviosas, las cuales, al perder su aislamiento permiten que las sensaciones recibidas por una fibra sean interceptadas por la fibra vecina creando las confusiones características de las enfermedades mentales y nerviosas. En el intervalo de las crisis la coles-terina se fijaría de nuevo sobre las fibras nerviosas.

#### *Constancia Colesterinémica Variaciones y tasa de la coles-terina plasmática*

La cantidad de la coles-terina es extremadamente variable, según las especies. Generalmente es más elevada en los carnívoros que en los herbívoros. En el hombre adulto la cifra media normal de la coles-terina del suero (1) oscila entre 1'30 gr. y 1'80. Por encima de 1'80 se puede decir que ya hay hipercolesterinemia. La cantidad de coles-terina varía entre esos límites de un individuo a otro; pero si se dosifica la coles-terina a un individuo determinado, en ayunas, extrayendo la sangre de la misma vena y en las mismas condiciones, se comprueba que la cantidad es siempre la misma: existe una constante de la coles-terinemia.

Es difícil remontar al origen de esta noción. Sin duda se ha introducido en fisiología por analogía con la constancia glucémica sin haber sido discutida nunca. Actualmente está comprobada en las estadísticas clínicas y controlada por todos los experimentadores que se han ocupado de la cuestión. La variabilidad del contenido de coles-terina hemática de un individuo a otro de la misma especie, y su constancia en un mismo individuo, deben ser relacionadas. En efecto, esta relación señala la independencia de los factores que determinan el valor absoluto de la coles-terina y de los que aseguran la regulación de su constancia.

(1) Hemos definido la coles-terinemia diciendo: la cantidad de coles-terina del plasma. BUGNARD ha demostrado, en efecto, que la cantidad de coles-terina del plasma se diferencia sensiblemente de la del suero. La mayoría de nuestros conocimientos sobre la coles-terinemia descansan en la dosificación de la coles-terinemia del suero, y merecen, por ello, su revisión.

La colesterinemia varía en un mismo individuo según la edad (BAYLAC y SENDRAIL); en el recién nacido es pequeña, alrededor de 0'60 gr. por litro; con el crecimiento se va elevando poco a poco, hasta alcanzar la cifra normal del adulto.

La constancia colesterinémica va de acuerdo con ciertas variaciones fisiológicas cuyos límites de oscilación son mucho más estrechos que los que son propios de la glucemia. La colesterinemia presenta un aumento después de cada comida. Este fenómeno de hipercolesterinemia digestiva ha mantenido cierta oscuridad en los hechos relativos al origen alimenticio de la coles-terina sanguínea. La absorción de la coles-terina de la ración puede ser, en efecto, un origen de la coles-terina sanguínea; pero las variaciones de la colesterinemia bajo la influencia del acto digestivo, son independientes de la absorción. ABELOUS y SOULA han demostrado que la simple inyección de ácido en el duodeno determina un aumento de la cantidad de coles-terina del suero, poniendo así en evidencia la realidad y el carácter puramente funcional de la hipercolesterinemia digestiva.

Diversos estados patológicos o fisiológicos pueden influir sobre la colesterinemia. En el momento de la menstruación se comprueba un aumento transitorio. En el curso de la preñez la hipercolesterinemia es la regla. Se eleva frecuentemente encima de 2'05 gr. durante los dos últimos meses, y vuelve progresivamente a la normalidad, que se logra unos dos meses después del parto.

En las infecciones crónicas, la tuberculosis, el paludismo, la lepra, la cantidad de coles-terina sanguínea está generalmente disminuída. En las infecciones agudas se nota generalmente una hipocolesterinemia transitoria, seguida a veces de hipercolesterinemia. En la diabetes, la gota, el mal de Bright, se observa generalmente un aumento de la coles-terina sanguínea.

Además de que esas reglas no son siempre absolutas, la intensidad de las modificaciones de la colesterinemia es muy variable de un enfermo a otro en una misma enfermedad, sin que ninguna disminución pueda dar razón plausible de esas diferencias. Además, las variaciones de la colesterinemia en algún caso, no puede ser unido como trastorno nutritivo, a un trastorno concomitante conocido del metabolismo de los hidratos de carbono, de las albúminas o asimismo de los lípidos. En otros términos, el examen de las variaciones clínicas de la colesterinemia no añade ningún esclarecimiento fisiológico al problema de la constancia colesterinémica.

#### *Regulación de la constancia colesterinémica*

El hecho de la constancia colesterinémica implica la existencia de un mecanismo regulador. La constancia de la colesterinemia tiene como corolario obligatorio la existencia de funciones regulatrices. Si el plasma contiene coles-terina en una cantidad constante, la primera idea que surge es que el organismo ajusta la cantidad de coles-terina que elabora a la cantidad de coles-terina que elimina o que destruye.

La hipótesis de un balance nutritivo estabilizado, de

un equilibrio entre la producción y el consumo de coles-terina en el organismo, es la primera que se presenta a la mente, y puede decirse que es, hasta estos últimos años, la que ha reinado en todos los espíritus para explicar la constancia colesterinémica. Es la idea que los hechos adquiridos nos permiten rechazar actualmente.

Como nosotros hemos demostrado, la regulación colesterinémica descubre en realidad un mecanismo completamente diferente, y sin ninguna relación de dependencia inmediata ante los fenómenos nutritivos. La constancia cuantitativa de la coles-terina en el plasma está asegurada por su fijación sobre los glóbulos, los hematíes en particular. La regulación se verifica, pues, sobre la cantidad global de coles-terina existente en la sangre y en los tejidos, para modificar en cada momento la fracción de dicha coles-terina que se halla solubilizada en el plasma. Así resultan claros los hechos, conocidos en tan gran número, de la variación súbita de la colesterinemia y que parecían incompatibles con una simultánea colesterinogénesis o una coles-terolisis equivalentes. La elaboración de la coles-terina y su eliminación son los factores que determinan la cantidad de coles-terina que existe globalmente en un organismo. Estos fenómenos nutritivos tienen una influencia cierta sobre la tasa de la colesterinemia (ellos explican sin duda las diferencias individuales tan notables, y también las modificaciones del valor de la colesterinemia observadas en las infecciones crónicas). Pero no tienen ninguna participación en la *regulación* colesterinémica, es decir, en la conservación en un individuo determinado de un valor fijo de la coles-terina solubilizada en el plasma; esta constancia de la colesterinemia está siempre regulada por el juego de los equilibrios físicos de los componentes del plasma.

Para comprender el significado de la colesterinemia, conviene separar completamente los hechos relativos al balance bioquímico de la coles-terina en el organismo y los hechos relativos a la constancia del medio interno.

#### *Fuentes de la Colesterina*

Los orígenes de la coles-terina son exógenos y endógenos.

*Origen exógeno.* La aportación alimenticia de coles-terina es un origen cierto de la coles-terina sanguínea. CHAUFFARD, BEUMER, LEUPOLD, han demostrado que un régimen pobre en coles-terina determina una notable disminución en la cantidad de coles-terina de la sangre. Por el contrario, una alimentación rica en coles-terina (ASHOFF, ANITSCHOFF), aumenta el grado de la colesterinemia. Estas variaciones, de origen alimenticio, de la colesterinemia, implican necesariamente cambios de la crisis sanguínea; pero precisa distinguirlas completamente de las variaciones súbitas de la colesterinemia, para comprender el mecanismo de la regulación colesterinémica. Por el ejemplo siguiente se ve claramente la necesidad de hacer esta distinción. La aportación de coles-terina a la sangre por la absorción digestiva y el fenómeno llamado de la hipercolesterinemia digestiva, son dos hechos que deben ser disociados. La hipercoles-

terinemia digestiva es un aumento de la cantidad de coles-terinemia que se produce desde el principio de la evacuación del estómago, y que puede reproducirse fuera de la digestión de los alimentos por una simple inyección de ácido en el duodeno. Este fenómeno aparece como un hecho de asociación funcional unido a un despertar secretorio de las glándulas digestivas e independiente de la absorción. La hipercolesterinemia que depende de la absorción de la coles-terina alimenticia es mucho más tardía, y los autores que la han observado reconocen que es caprichosa.

HUECK hace aproximadamente llegar a 1 gramo la cotidiana aportación alimenticia en coles-terina para un organismo humano adulto sometido a un régimen normal. No es, pues, sorprendente que la hipercolesterinemia resultante de la absorción alimenticia haya parecido inconstante. Las modificaciones de la coles-terinemia que podrían derivar de la adición, igualmente súbita, de un gramo de coles-terina a la masa total de la sangre, son de poca monta para poder ser evidentes. Asimismo la realidad de una aportación exógena de coles-terina al organismo no puede ser establecida sino por las experiencias del balance nutritivo, pues la repercusión de esta aportación sobre la coles-terinemia es imperceptible. Las variaciones funcionales de la coles-terinemia ligadas al trabajo muscular, glandular, a la respiración elemental, le enmascaran. Por otra parte, la realidad de esta aportación exógena no puede ser negada, porque ciertas raciones ricas en coles-terina logran aumentar la cantidad de coles-terina de la sangre. (ANITSCHOFF)

#### *Origen endógeno*

La potestad de verificar la síntesis de la coles-terina es una función que, a priori, parece necesariamente general, puesto que todas las células la contienen; pero este hecho no descarta, según se verá, la posibilidad de que exista un aparato especializado en esta elaboración.

Desde luego, el poder coles-terinogénico está probado por cierto número de hechos. La posibilidad que tienen las gallinas sometidas a un régimen sin coles-terina de poner huevos que contienen una cantidad normal de ella (COLLUM). La constancia de la coles-terina en los tejidos durante el ayuno, a pesar de un funcionamiento normal de los emunctorios (ELLIS y GARDNER), son pruebas objetivas de la coles-terinogénesis animal. Pero el principal argumento de la posibilidad del organismo de elaborar la coles-terina es el siguiente: WACKER y BECK, han demostrado que la cantidad de coles-terina eliminada por el intestino en un individuo normal puede ser superior a la cantidad de coles-terina aportada por la alimentación. La sola comprobación de estos balances negativos basta para probar la existencia de un origen endógeno de la coles-terina. BEUMER ha encontrado que en el lactante el balance es constantemente negativo y que en los tejidos de éste es posible registrar un enriquecimiento diario de coles-terina.

¿Existe una localización del poder coles-terinogénico en los animales superiores?

Numerosos autores han buscado en qué parte del or-

ganismo se produce la síntesis de la coles-terina. CHAUFARD atribuye a las suprarrenales la función coles-terinogénica. ASCHOFF se ha levantado contra esta aseerición demostrando que la suprarrenal es un simple lugar de depósito y no un órgano de síntesis. ARTOM ha demostrado que el hígado puede hacer la síntesis de la coles-terina y también destruirla. ABELOUS y SOULA han localizado en el bazo la función coles-terinogénica. Han establecido esta localización a base de experiencias in vitro en las que observan un enriquecimiento en coles-terina de la pulpa esplénica y también mediante experiencias in vivo de las que estudian las consecuencias inmediatas de la esplenectomía. REMOND y COLOMBIÉS han demostrado que la coles-terinogénesis se produce en el riñón y el intestino. Por otra parte, GRIGAUT y DEJACE suponen que el poder coles-terinogénico es general. La cuestión se aclara un poco al intentar alcanzar los manantiales de la coles-terina sanguínea de origen endógeno. La química no nos dice nada en concreto sobre este asunto. Sin embargo, si las experiencias de alimentación por grasas neutras y las experiencias sobre el papel desempeñado por los jabones permiten pensar que estas diversas sustancias son la base de la formación de la coles-terina sanguínea, la cuestión queda hasta el presente muy oscura. Existe, no obstante, un manantial cierto de elaboración de coles-terina sanguínea. La reincorporación al líquido circulante de la coles-terina que resulta de la destrucción de los elementos celulares gastados y envejecidos, y, en particular, los glóbulos rojos que, como hemos visto, son ricos en coles-terina libre. Es cierto que en el proceso de esta destrucción de los elementos gastados el sistema retículo-endotelial desempeña un papel primordial. Y como sea que la extensión de este sistema alcanza la totalidad de los parénquimas, no es extraño que el manantial de la coles-terina aparezca esparcido, sin perjuicio de que se manifieste, naturalmente, con más intensidad en los órganos que, como el bazo, representan una aglomeración de tejido retículo-endotelial y son lugares de renovación sanguínea.

La intervención del bazo y del tejido retículo-endotelial en la liberación de la coles-terina de las células caedueas, dificulta considerablemente la demostración de cómo interviene de una manera directa el bazo en la síntesis de la coles-terina, a lo menos por experiencias in vivo. La dificultad es del mismo orden de la que hemos señalado para demostrar la aportación alimenticia de la coles-terina. Las cantidades de coles-terina elaboradas por síntesis y las que son liberadas por hemólisis son, en efecto, imposibles de disociar. Es posible y también probable que la cantidad de coles-terina resultante de la lisis celular predomine sobre la cantidad de coles-terina elaborada, y ningún hecho ha venido aun a aclararnos la latitud de la reutilización por el organismo de la coles-terina procedente del desgaste protoplásmico.

La noción de un papel inicial desempeñado por el bazo en la elaboración de la coles-terina se basa en el estudio del poder coles-terinogénico in vitro, sobre el empobrecimiento en coles-terina consecutivo a la esplenectomía (GOEBEL y GNOINSKI) y sobre la disminución

relativa de la coleslerina en los animales, a los que se ha extraído el bazo al nacer (REMOND, SOULA y CAUQUIL). Las experiencias directas que demuestran que la hipercolesterinemia digestiva y la hipercolesterinemia del trabajo muscular dejan de producirse en el animal inmediatamente después de la esplenectomía, aunque personales, nos parecen actualmente menos demostrativas. La influencia del bazo sobre la coleslerinemia se explica más fácilmente en estos casos por su intervención normal en la hemolisis y en la regulación de la constancia física de la sangre.

No debe considerarse un aumento experimental de la coleslerinemia como un hecho de coleslerinogénesis actual, sabiendo que se producen variaciones súbitas en la coleslerinemia consecutivamente a la simple regulación física del medio interno, o debido a las variaciones de la permeabilidad celular: precisa antes pensar en que bajo la acción de las modificaciones experimentales se ha provocado una movilización de la coleslerina de reserva de los tejidos. Es esto lo que ocurre verosímilmente en todos los grandes traumatismos operatorios o en la hipercolesterinemia que sigue a la extracción del bazo.

#### *Pérdidas de coleslerina*

La pérdida más importante de coleslerina se produce por el emunctorio biliar. Con la bilis pasa diariamente al intestino la coleslerina que luego se encuentra en las heces en forma de coprosterina. La proporción de coleslerina de la bilis vesicular es extremadamente variable, y oscila desde 0'15 gr. a 3'55 gr. por 100.

La cantidad de coleslerina eliminada por la bilis se calcula en un 0'75 gr. diarios. Esta eliminación es, pues, pequeña en valor absoluto, pero análoga cuantitativamente a la aportación alimenticia.

Para ciertos autores, una parte de la coleslerina biliar es reabsorbida por la mucosa intestinal y vuelve a pasar de esta manera a la circulación general. Le reabsorción intestinal de la coleslerina es uno de los elementos que se han hecho intervenir en la noción de una circulación entero-hepática.

Se ha discutido la cuestión de si la coleslerina eliminada por vía biliar es de origen exógeno o endógeno. Según LIPSCHÜTZ, la coleslerina sanguínea se diferenciaría ligeramente de la coleslerina biliar por algunas de sus propiedades físicas, en particular su punto de fusión y su forma cristalina.

Para ciertos autores, la coleslerina sanguínea podría contribuir a la formación de los ácidos biliares. Si ello fuese realmente así, el fenómeno tendría una gran importancia, ya que los ácidos biliares representarían una notable forma de eliminación de coleslerina, que implicaría una adecuada coleslerinogénesis cotidiana. TANHAUSER no cree en esta filiación que vincularía los ácidos biliares y la coleslerina, ya que una inyección intravenosa de coleslerina no ejerce influencia alguna sobre la eliminación de los ácidos biliares.

La piel es otro emunctorio de la coleslerina. El organismo pierde coleslerina por el sudor, por la desca-

mación cutánea, y sobre todo, por la secreción sebácea. La eliminación cotidiana oscila, según HUECK, entre 0'108 gr. y 0,216 gr. Conviene hacer notar que esta pérdida cutánea de coleslerina igual que la pérdida biliar es pequeña en valor absoluto y cuantitativamente igual a la aportación alimenticia.

En estas diversas secreciones la coleslerina se elimina siempre pura y sin experimentar transformación química alguna que signifique preparación o prelude de eliminación (1).

La coleslerina se comporta en el organismo como un cuerpo muy estable y se elimina sin modificación. Hoy por hoy no se conoce de ella ninguna fase de desintegración.

#### *Depósitos de coleslerina en los tejidos*

Una vez examinados los mecanismos de eliminación o pérdidas de la coleslerina del organismo, es necesario estudiar los depósitos de coleslerina que se producen tan frecuentemente en condiciones patológicas y aun normales. Este factor: depósito de coleslerina en los tejidos, es en efecto capaz de desempeñar un papel considerable en la regulación de la coleslerinemia. El paso de la coleslerina del plasma a los glóbulos durante la hematosi pulmonar que nosotros hemos demostrado, es en suma, un caso particular de esos almacenamientos. Esto representa el factor principal de la regulación coleslerínica, pero al lado de él pueden intervenir otros fenómenos análogos. Basta haber practicado el dosado de la coleslerina en los diversos órganos para saber que el contenido de ella es muy variable para un mismo órgano. Todos los autores están de acuerdo sobre este punto. Puede que estas variaciones se deban al hecho de que raramente se ha diferenciado la coleslerina libre de la coleslerina eterificada. Según LEULLIER y REVOL, la primera sería notablemente fija. Los depósitos de coleslerina, como nosotros hemos visto, pueden revestir diversas formas en la célula. Son frecuentes en el tejido retículo-endotelial, en la cápsula suprarrenal y en el tejido subcutáneo. Esta última localización da lugar en ciertos sujetos a la producción del xantelasma.

Parece probado que sus depósitos son de carácter transitorio. Aquí debemos señalar la rapidez con que desaparece el xantelasma bajo la acción de baños carbogaseosos (2).

(1) LIPSCHÜTZ, sin embargo, ha podido descubrir en la sangre de ciertos órganos la existencia de una oxicoleslerina, en particular en la médula de los huesos. Además, ha demostrado que esta oxicoleslerina está en cantidad mínima en relación a la coleslerina ordinaria y que su papel es ínfimo al lado de la coleslerina normal.

(2) Las funciones normales de la piel tienen verosíblemente una estrecha relación con el metabolismo de la coleslerina, muy impreciso aún para que insistamos en esta nota.

*Balace nutritivo de la coleslerina y regulaci6n coleslerin6mica*

Lo que nos sorprende y lo que querramos hacer resaltar, es que todos los hechos conocidos nos muestran la estabilidad bioquimica de la coleslerina. Su eliminaci6n se verifica en forma pura y en cantidades m6nimas. La aportaci6n alimenticia tiene lugar en las mismas proporciones.

Entre estos dos t6rminos tan reducidos del balace nutritivo ¿cu6l es el papel y la importancia de una coleslerin6genesis end6gena?

La existencia misma de esta coleslerin6genesis s6lo est6 probada por la constancia de los balances nutritivos negativos de la coleslerina durante el crecimiento (en el curso del crecimiento el enriquecimiento del organismo en coleslerina es constantemente superior a la aportaci6n alimenticia).

La conservaci6n de una funci6n coleslerin6gica s6lo est6 atestiguada en el adulto por la frecuencia de los balances nutritivos negativos. Pero ninguna necesidad de coleslerina puede evidenciarse en el organismo, y s6lo el conocimiento de esta necesidad podr6 darnos una idea de la magnitud de la coleslerin6genesis end6gena.

Si estuviese probado que los 6cidos biliares representan una forma de eliminaci6n de la coleslerina, esta p6rdida representar6 un gasto que nos dar6 luz sobre la magnitud de la necesidad de la coleslerina. La desaparici6n de la coleslerina plasm6tica durante su paso por el pulm6n podr6 hacernos pensar en una destrucci6n de la coleslerina en el pulm6n. El estudio de este problema nos ha conducido a comprobar la imposibilidad de esta destrucci6n.

Resumiendo, el examen de dos factores: producci6n o aportaciones de coleslerina por una parte, y p6rdidas o consumo por otra, nos ense nan que la aportaci6n ex6gena es pequena y que la eliminaci6n de coleslerina se hace sin modificaci6n previa de ese constituyente. El balace nutritivo de la coleslerina se hace seg6n una escala m6nima generalmente deficitaria, en la que las cantidades puestas en juego representan 1 gramo por d6a.

En el terreno de la regulaci6n coleslerin6mica el estudio del ciclo bioquimico de la coleslerina no nos ense na nada, como no sea que las variaciones fisiol6gicas de la constancia coleslerin6mica est6n en relaci6n con esa regulaci6n, como la hipercoleslerinemia digestiva, la hipercoleslerinemia del trabajo muscular, la hipercoleslerinemia asf6tica y la hipercoleslerinemia resultante de la hematosi s, est6n veros6milmente sin relaci6n con este ciclo bioquimico.

*Mecanismos de la regulaci6n coleslerin6mica*

Hay, sin embargo, una constante coleslerin6mica y una regulaci6n de esta constante.

Como ya hemos dicho al empezar, el contenido en coleslerina de la sangre es esencialmente variable de un individuo a otro en la misma especie; pero en un mis-

mo individuo, en ayunas, extray6ndole la sangre en la misma hora y en las mismas condiciones, se comprueba que la cantidad es siempre la misma.

Nos referimos aqu6 a la tasa coleslerin6mica del plasma arterial; pero en un mismo individuo cuyo plasma arterial contiene una cantidad determinada de coleslerina, si se le dosa la coleslerina en el plasma de diferentes sangres venosas, se c6mprueba constantemente en todos los plasmas venosos, en grado desde luego variable, que la cantidad de coleslerina es superior a la del plasma arterial.

Hay, pues, un mecanismo fisiol6gico que restablece la tasa de la coleslerina plasm6tica a su valor normal durante el paso de la sangre por el sistema pulmonar.

Al atravesar el par6nquima pulmonar el plasma, tal como hemos podido observar, experimenta una p6rdida de coleslerina. Este hecho no puede explicarse por una posible reserva coleslerin6ica. Podr6 indicar quiz6 una destrucci6n de coleslerina en el pulm6n. Pero no hay nada de esto. La elevaci6n de la coleslerina plasm6tica arterial se produce bastante despu6s de ligar la tr6quea, pero en estas circunstancias la elevaci6n de la cantidad de coleslerina no crece progresivamente con la duraci6n de la asf6xia, como acontecer6 en el caso de una oxidaci6n. La hipercoleslerinemia asf6tica crece hasta un m6ximo que no sobrepasa jam6s. La hip6tesis de una destrucci6n pulmonar de la coleslerina hay que rechazarla. La desaparici6n de la coleslerina plasm6tica es de naturaleza muy distinta.

Si se determina cuantitativamente la coleslerina del suero de la sangre a la salida y a la entrada de los pulmones, se comprueba una diferencia constante en favor del suero venoso; 6ste es m6s rico en coleslerina que el suero arterial. La diferencia media es de 0.50 gramos por litro de suero. La misma diferencia se vuelve a encontrar un poco menos acentuada para el plasma. Si se tiene en cuenta la importancia de la circulaci6n pulmonar, estas cifras indican una desaparici6n diaria de coleslerina de varios centenares de gramos. Esa desaparici6n no puede explicarse ni por una destrucci6n de coleslerina en el pulm6n ni por un dep6sito en reserva en este 6rgano. ¿C6mo explicar la desaparici6n de la coleslerina del plasma sang6neo en el transcurso de la traves6a pulmonar? Dosificando la coleslerina del plasma y la de los gl6bulos, hemos visto que si el contenido de coleslerina plasm6tica era inferior en la sangre venosa, por el contrario, los elementos que figuran en la sangre arterial son m6s ricos que los gl6bulos venosos. El contenido en coleslerina de la sangre total presenta variaciones insignificantes m6s bien en favor de la sangre arterial. Nos ha parecido, pues, que la traves6a pulmonar se acompa na de una movilizaci6n de la coleslerina que va del plasma a los elementos que figuran en 6l. Esto demuestra la realidad de una regulaci6n f6sica de la coleslerinemia.

Este desplazamiento de la coleslerina en el pulm6n, est6, en efecto, unido a las modificaciones fisicoquimicas que se producen a nivel del epitelio pulmonar: por experiencias in vitro hemos demostrado que est6 determinado por la elevaci6n o descenso de la tensi6n de CO<sub>2</sub>, ligado, por consiguiente, a la acidosis gaseosa.

La conservación de la cantidad de colesrerina a un nivel constante en el plasma arterial, y la regulación colesrerinémica parecen, pues, en conclusión, que deben considerarse como fenómenos integrantes de la regulación automática de la constancia del medio interno. Esta regulación se efectúa en el pulmón, y bastan las modificaciones respiratorias de la sangre para asegurarla.

Importa, como puede verse ahora, para comprender bien el mecanismo regulador de la constancia colesrerinémica, distinguir los factores de esta regulación de los que intervienen para fijar el nivel al cual se establece esta constancia. Es cierto que las variaciones lentas de la colesrerinemia que se observan durante el crecimiento, las que se observan durante la preñez, durante la reparación de grandes traumatismos, durante las infecciones crónicas, y que están en relación con la intensidad de la colesrerinogénesis, repercuten sobre el valor de la constancia colesrerinémica (hemos visto que el nivel de esta constancia es muy variable según los individuos). Hay, pues, una relación entre el grado de la colesrerinemia y el ciclo químico de la colesrerina.

Pero las variaciones del contenido en colesrerina del plasma, los fenómenos de paso a la reserva celular y de movilización rápida de esas reservas como las que se ven producir al principio del acto de la digestión, después de la esplenectomía, y en un gran número de condiciones funcionales o experimentales, nos parece que debemos encontrar su explicación en los fenómenos físico-químicos en armonía con las modificaciones de los otros componentes de la sangre o de los tejidos y conducentes a la conservación de la constancia del medio interior. En este orden de ideas las relaciones que hemos demostrado entre la función respiratoria y la colesrerinemia representan indudablemente el factor principal de la regulación colesrerinémica.

Sin duda, este mecanismo de regulación física no es el único que interviene en las variaciones puramente automáticas de la colesrerinemia. Pero él nos ha permitido poner claramente en evidencia un proceso de regulación física de la colesrerinemia, independiente del ciclo químico de la colesrerina en el organismo.

El valor colesrerinémico del plasma es automáticamente reintegrado a la normalidad por el fenómeno de la hematosi; pero la solubilización de la colesrerina procedente de las células gastadas y destruidas nos parece representar otro aspecto del ciclo físico de la colesrerina circulante, el cual, a su vez obedecería también a un determinismo verosímilmente físico.

Los fenómenos pulmonares y la explicación que de ellos hemos dado, demuestran que la sangre asegura automáticamente la regulación de la colesrerinemia. Bajo la influencia de factores físicos, los elementos figurados son susceptibles de retener la colesrerina. La respiración elemental de los tejidos crea condiciones inversas de las que se observan a nivel del pulmón. Las

modificaciones físicas de la sangre resultantes de la respiración elemental en los tejidos determinan la solubilización de la colesrerina en el plasma venoso.

Conviene por fin llamar la atención sobre la variabilidad del contenido de las diferentes sangres venosas, factores que intervienen en el grado de la constancia colesrerinémica y en su regulación propiamente dicha, y que cada una presenta un problema fisiológico que debe ser examinado bajo los dos puntos de vista.

#### RÉSUMÉ

*Dans ce travail de synthèse, les Auteurs essayent de mettre au jour la question de la constante cholestérinique, non seulement dans l'état physiologique mais aussi le mécanisme de ses modifications quantitatives et qualitatives dans les altérations pathologiques de l'organisme animal.*

*Les travaux de plus de dix ans de ces auteurs sont réunis et mis en relations avec ceux des nouveaux investigateurs qui se sont occupés du même thème. De cette oeuvre de révision et comparaison on déduit que la cholestérine doit être actuellement considérée comme un composant du plasma sanguin dont l'intervention dans le chimisme de la nutrition est très inférieure au rôle physiologique que cette substance joue dans le maintien de la constance du milieu interne.*

*Les auteurs ont démontré que les variations quantitatives de la cholestérine hématique sont indépendentes de la production et destruction cholestériniques qui ont lieu au sein des tissus. Ces variations s'expliquent par le simple transport de la cholestérine au plasma, aux tissus ou viceversa. Les auteurs font dépendre aussi des déplacements cholestériniques des échanges gazeux respiratoires et des modifications de la réaction acide-basique du sang, étant, par le fait, la régulation cholestérinique un phénomène de régulation physique de la constance du milieu interne.*

#### SUMMARY

*In this synthetical work, the Authors, try to put up to date the question of the cholestrinic constant, not only in the physiological state but also the mechanism of its quantitative and calitative modifications in the pathologic alterations of the animal's organism.*

*The works of more than ten years of those authors have been reunited and put in relation with those of more recent investigators which have occupied themselves with such theme. From this work of revision and comparison there bededuced that the cholesterin must be actually considered as a component of the sanguinous plasma whose intervention in the chemism of the nutrition is much inferior than the physiological influence of said substance in the maintenance of the intern middle.*

*The authors have demonstrate that the quantitative variations of the haematic cholesterin are independent of the cholesterinic production and destruction who take place in the interior of the tissues. Those variations may be explained as a simple transport of the cholesterin into the plasma, into the tissues or viceversa. The authors consider also the displacement of the cholesterin as depending form the gaseous exchange of the respiration and from the acid-basic reaction of the blood, hence, the cholesterinic regulation is a phenomenon of regulation genuinely physical of the constancy of the intern middle.*