

**MÈTODES PER A ESTUDIAR LES DISLIPÈMIES.  
ÚS DE PRODUCTES ACTIUS I «PLACEBOS»  
DURANT PERÍODES D'UN ANY**

Comunicació presentada el dia 20 d'abril de 1967 per

**I. BALAGUER i VINTRÓ**

Professor de l'Escola de Cardioangiologia de la Facultat  
de Medicina de la Universitat de Barcelona

i

**G. DUARTE i MANTILLA**

Professor de l'Escola de Cardioangiologia de la Facultat  
de Medicina de la Universitat de Barcelona

Durant els darrers anys han estat assajats en la clínica humana un gran nombre de productes dels quals, per diversos mecanismes, hom podia esperar que modifiquessin les xifres del colesterol i dels altres lípids del plasma. Malauradament, la majoria dels treballs clínics publicats no resisteixen una anàlisi objectiva.

Els errors més habituals que hi trobem són els següents:

a) Manca de selecció respecte a les xifres inicials de colesterol i altres fraccions dels lípids del plasma en els malalts admesos per a l'estudi. Cal esperar resultats diferents de seleccionar casos amb colesterol superior a 300 mgr, o bé d'admetre qualsevol xifra superior a 225 mgr.

b) Manca de selecció clínica respecte a límits d'edats i diagnòstic acceptats.

c) Duració curta de l'assaig. Les variacions espontànies dels lípids del plasma al llarg de l'any natural obliguen a perllongar els períodes d'assaig.

d) Desconeixement de les variacions espontànies o induïdes per la dieta i altres factors, que només poden descobrir-se per l'ús de «placebos».

Per evitar tots aquests esculls ens hem decidit per la següent metòdica en l'assaig de drogues que pretenen de reduir els lípids plasmàtics:

a) El colesterol inicial serà superior a 270 mgr en dues o tres determinacions prèvies.

b) Els malalts hauran presentat signes clínics d'un procés atribuïble amb certesa a l'arteriosclerosi, per exemple, infart de miocardi o angor típic d'esforç. L'edat estarà compresa entre 40 i 65 anys. Cal descartar les malalties metabòliques que s'acompanyen de dislipèmies com la diabetis, i tota hepatopatia crònica, com la que s'observa en els alcohòlics crònics.

c) El període d'observació es perllonga al llarg de tres anys naturals. Durant el primer i el tercer any el pacient pren el producte actiu, i durant el segon any, el «placebo».

d) La medicació amb producte actiu no s'inicia mai abans de provar una dieta sense greixos animals.

Seguint aquesta metòdica aportem avui les dades corresponents a 4 pacients que reberen 2.200,5 mgr diaris de clorofenoxi-isobutirat d'etil i 495 mgr d'androsterona (Atromid ICI). L'objecte d'aquest treball consisteix en l'anàlisi dels resultats obtinguts i l'estudi de les possibilitats del mètode que proposem.

## ANÀLISI DELS RESULTATS

Podem emprar diversos mètodes d'anàlisi dels resultats per a veure si el producte actiu és superior al seu corresponent «placebo». Atesa la reduïda casuística que aportem ens limitarem a l'anàlisi del colesterol i els lípids totals en els pacients estudiats. Vegeu la Taula I.

TAULA I  
Colesterol i lípids totals

	G.	F.	M.	A.	M.	J.	J.	A.	S.	O.	N.	D.	
A. C. P. (Infart de miocardi als 38 anys. Hipercolesterolemia familiar amb sèrum clar).													
COL=	1—	480	340	—	438	—	363	—	—	430	—	—	450
	2—	450	—	—	400	—	—	400	—	516	—	—	539
	3—	539	—	516	—	580	—	480	—	400	—	—	260
LIP=	1—	1920	1420	—	1500	—	1100	—	—	1400	—	—	1400
	2—	1400	—	1360	—	—	1300	—	—	1429	—	—	1545
	3—	1545	—	1420	—	1420	—	1350	—	1330	—	—	1190
L. R. C. (60 a. Insuficiència coronària crònica).													
COL=	1—	310	—	285	—	270	—	200	—	—	310	—	330
	2—	330	—	290	—	335	—	—	—	—	322	—	460
	3—	460	—	380	—	375	—	303	—	—	300	—	334
LIP=	1—	1185	—	950	—	—	—	900	—	—	1097	—	1180
	2—	1180	—	964	—	—	—	910	—	—	1063	—	1163
	3—	1163	—	1130	—	—	—	1130	—	—	1063	—	1130
E. C. C. (55 a. Insuficiència coronària crònica).													
COL=	1—	358	—	295	—	—	—	412	—	—	420	—	425
	2—	412	—	335	—	—	—	374	—	—	325	—	387
	3—	387	—	300	—	—	—	350	—	—	350	—	246
LIP=	1—	1228	—	1260	—	—	—	1168	—	—	1080	—	1063
	2—	1063	—	947	1030	—	—	902	—	—	1030	—	1130
	3—	1130	—	1014	—	—	—	1097	—	—	1230	—	1300
M. R. P. (55 a. Insuficiència coronària crònica).													
COL=	1—	410	315	410	—	420	—	—	—	310	—	—	360
	2—	360	360	—	—	438	—	390	—	406	—	393	354
	3—	354	—	—	361	—	—	354	—	316	—	400	411
LIP=	1—	1260	—	1500	—	1500	—	—	—	1260	—	—	1200
	2—	1200	1590	—	—	1440	—	1375	—	1500	—	—	1296
	3—	1296	—	1460	—	—	—	1230	—	1330	—	—	1500

(Els anys 1 i 3 corresponen al producte actiu; l'any 2, al «placebo».)

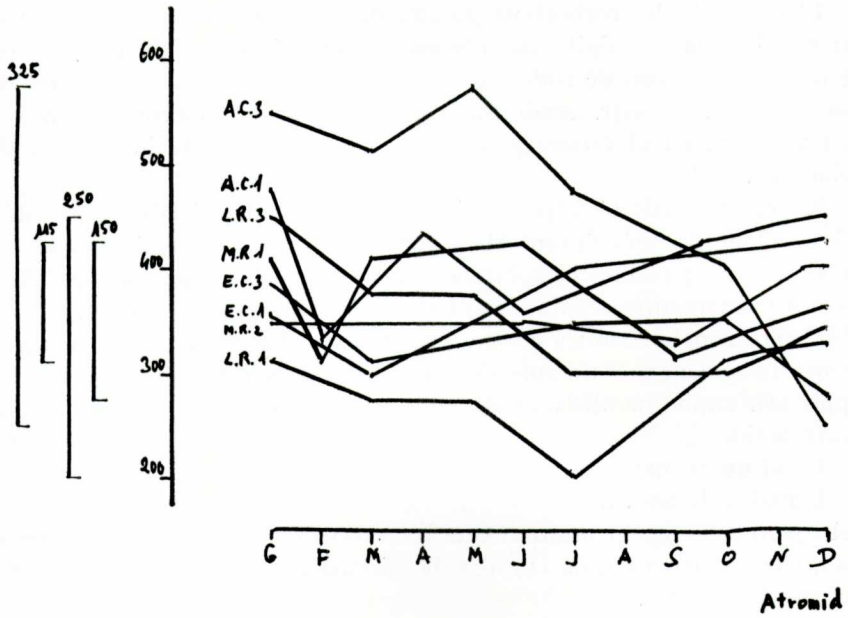


FIG. 1.

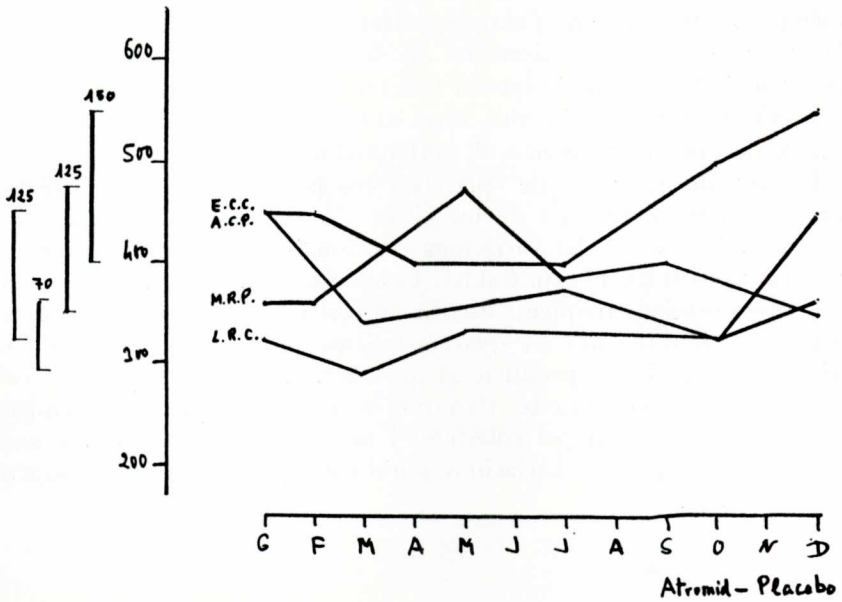


FIG. 2.

L'anàlisi de les corbes ens permet de veure l'acció del producte actiu en el primer malalt, que comença amb xifres inicials de 480 mgr de colesterol i 1.920 de lípids totals, i acaba el tercer any amb xifres de 260 mgr i 1.190 mgr. Amb tot, cal assenyalar el descens inicial i el nou augment en el tercer trimestre del primer any, inferior al del «placebo».

El segon malalt té xifres finals idèntiques a les inicials. Amb tot, el colesterol minva més durant el període central d'observació amb el producte que no pas amb el «placebo». Les corbes dels lípids són paral·leles els dos primers anys, i aplanada el darrer any de producte actiu.

El tercer malalt mostra descens en les tres corbes en el primer trimestre, seguit d'augment més notable el primer any. El segon i el tercer any dels lípids són també paral·lels, amb major augment en el darrer any de producte actiu.

En el quart malalt no es veu cap superioritat del producte actiu.

L'anàlisi de les vuit corbes del colesterol (fig. 1) i de les quatre corbes del «placebo» (fig. 2) mostren que les variacions extremes observades en els quatre pacients són de 117 mgr de mitjana pel «placebo», i de 207 mgr pel producte actiu.

L'estudi minuciós de les dades dels quatre malalts que hem estudiat ens permeten de comprovar la dificultat d'arribar a conclusions respecte a l'acció del producte actiu. Cal assenyalar en primer lloc que el descens és sempre limitat i que no s'obtenen xifres inferiors a 275 mgr gairebé mai. No hi ha tampoc paral·lisme en els dos anys de producte actiu en el mateix malalt. És possible que el nombre reduït de casos no permeti de veure millors resultats, ja que altres autors han assenyalat que un cert nombre de casos no responen al clorfenoxibutirat d'etil.

L'estudi de les corbes de «placebo» ens pot donar-ne una explicació. Les variacions espontànies de les xifres són tan importants, que no es poden explicar àdhuc les variacions estacionals avui ben conegudes després dels treballs de Thorp. Caldria estudiar-les millor seguint els malalts amb determinacions freqüents durant un cert nombre d'anys, sense donar-los cap droga, ni tan sols un «placebo». Sense aquest estudi previ és temerari d'assajar qualsevol producte al qual hom atribueixi alguna activitat. Resta finalment l'error de les tècniques de laboratori. Nosaltres admitem un error de  $\pm 30$  mgr pel colesterol i de  $\pm 100$  mgr pels lípids totals. Amb tot, la mitjana de variacions durant el «placebo» és molt superior a aquesta xifra.

## RESUM

Durant tres anys hem assajat l'acció de l'Atromid en quatre malalts amb displipèmia. Durant el primer i el tercer any reberen el producte actiu, i durant el segon any el seu corresponent «placebo». Aquest estudi ens ha permès de veure les variacions espontànies de les xifres de colesterol i lípids totals i deduir-ne l'acció del producte, que ha estat convincent en un cas i parcial o discutible en altres dos. A les variacions estacionals cal sumar altres variacions espontànies que fan difícil la valoració dels productes actius.

## DISCUSSIÓ

*Prof. PARÉS*

Voldria saber si es portava un control de l'alimentació, ja que passà un temps molt llarg i tinc entès que les variacions de la dieta influeixen molt en les xifres del colesterol i podria enterbolir encara més aquesta dispersió o poca significació dels resultats obtinguts.

*Dr. BALAGUER i VINTRÓ*

Evidentment, aquesta és una de les possibles explicacions de les variacions espontànies. Aquests casos, per tal d'obtenir una bona col·lecció abans de prendre el producte, foren sotmesos a una dieta privada de greixos més o menys severa i orientadora, no pas calculant exactament les calories absolutes, però sí amb supressió dels greixos animals. És probable que aquesta dieta la seguissin amb severitat durant una temporada, però no durant els tres anys d'observació. La dieta pot influir en les variacions observades, i és important de tenir-ho en compte. Recordo ara el cas d'un malalt que no té una hipercolesterinèmia, sinó una associació de displipèmia amb augment de triglicèrids, acompanyada d'hipercoagulabilitat que, malgrat no haver donat lloc a cap accident, fou comprovada de manera continuada. Doncs bé: aquest malalt fou intervingut de gastrectomia per una perforació. Durant el postoperatori fou l'únic període en què baixà la hipercoagulabilitat, aclarí completament el sèrum i es normalitzaren els lípids. És evident que la dieta famis, bàsicament només amb glucosa i sals,

fou l'únic corrector de la seva dislipèmia. Si realment aquestes substàncies fossin actives, la dieta no hauria d'impedir gens la normalització d'aquelles xifres que hem donat.

*Dr. DOMINGO*

Aquesta aportació ha plantat cara a una qüestió que no es pot judicar, ja es veu, massa lleugerament. El metabolisme dels lípids és prou complex perquè hom prengui molta cura i no arribi a conclusions massa aviat. Treballs com aquest, que signifiquen feina i observació prop dels malalts, s'han d'agrair perquè realment orienten la clínica respecte als judicis que cal fer de moltes coses.