

II

V. DUCCESCHI

LA COLESTERINEMIA EN LA INTOXICACIÓN  
ALCOHÓLICA (1)

---

Nuestros conocimientos relativos a la acción que el alcohol etílico ejerce sobre el organismo humano son exclusivamente anatómo-patológicos. No cabe duda que las alteraciones citológicas descritas en el alcoholismo crónico son precedidas y acompañadas por modificaciones histoquímicas; pero nuestra ignorancia es completa sobre este punto y tan sólo poseemos algunas hipótesis que tratan de explicar el mecanismo de la narcosis debida al alcohol.

La farmacología, refiriéndose a la acción aguda del alcohol etílico, clasifica esta substancia entre los venenos nerviosos, como hipnótico; sin embargo, en el alcoholismo crónico la acción narcótica pasa a segunda línea y el alcohol se manifiesta como un veneno general del protoplasma. El efecto narcótico del alcohol sería debido, según la teoría de *Overton*, que es por hoy la de más aceptación, a la solubilidad que algunos componentes primitivos de los elementos nerviosos, los *lipoides*, poseen para los hipnóticos químicamente indiferentes, como el cloroformo, el éter

---

(1) «La Prensa Médica Argentina», año 1914, pág. 153, n.º 12.

y el alcohol; pero esta teoría no se apoya sobre ningún hecho positivo.

Dentro de la denominación de lipoides se comprende, como es sabido, una serie de cuerpos que poseen la misma solubilidad de las grasas neutras sin tener la composición química de éstas, como la lecitina, la colessterina, los fosfatides y cerebrosides (protagón), algunos pigmentos celulares, como los lipocromos, y la combinación de estas sustancias con los ácidos grasos (lipocolesterinas, etc). Desde el punto de vista físico, los lipoides se caracterizan por su insolubilidad casi completa en el agua, por su solubilidad en el cloroformo, éter, alcohol y benzol, por poseer las propiedades físicas de las sustancias mielínicas y por su refrangibilidad. En sus reacciones microquímicas se distinguen por su afinidad con ciertos colorantes, tales como el sudán III, el azul Nilo y el rojo neutro.

Encuéntanse los lipoides, como constituyente primitivo, en todos los elementos celulares y su importancia se basa, en primer lugar, en que forman ellos la parte principal de las membranas celulares (membranas lipoides) y, por esto, participan necesariamente y juegan un rol principal en todos los procesos nutritivos, secretivos y excretivos de las células y en la modificación defensiva y asimilativa de las sustancias extrañas al organismo (inmunidad). Los lipoides constituyen, además, en el interior de las células, los llamados mitocondrios, que poseen una importancia fundamental en los fenómenos de diferenciación y elaboración protoplasmática.

Según OVERTON y H. MEYER, todas las sustancias químicamente indiferentes que disuelven los lipoides actúan como narcóticos y su acción es tanto más acentuada cuanto mayor sea su coeficiente de solubilidad para los lipoides mismos. Desde un punto de vista puramente físico y teniendo también en cuenta las condiciones de acción de los hipnóticos en los tejidos, puede parafrasearse la ley recién expuesta, diciendo que la intensidad de acción de un narcótico está representada por el respectivo

coeficiente de repartición (Teilungskoeffizient de los alemanes) entre el aceite y el agua; cuanto mayor sea la repartición en favor del aceite, tanto más activo será el narcótico. La acción narcotizante sería debida, pues, al hecho físico de la solución, de la consiguiente disociación y de la inmovilización funcional de los lipoides contenidos en la membrana y en el interior de las células, determinándose, así, la suspensión de la actividad fisiológica en ciertos elementos ricos en lipoides, como los del sistema nervioso. Efectivamente se ha observado, (POHL, FRANZ) que, durante el sueño clorofórmico y etéreo, la concentración de estos narcóticos es mayor en el cerebro, donde hay más lipoides, que en la sangre.

Análogamente a los demás narcóticos debe actuar el alcohol, que si bien disuelve en proporción escasa la colessterina, no obra lo mismo con respecto a la lecitina, la cefalina, la paramielina y otros fosfatides, modificando así el equilibrio de los lipoides en la célula nerviosa y en los demás elementos celulares. Si esto es lo que acontece en realidad, es posible que la sangre, por ser el vehículo del intercambio de los lipoides en el organismo, nos revele la naturaleza de las modificaciones químicas que preceden y acompañan las alteraciones histológicas ocasionadas por este veneno. El estudio del contenido de la sangre en uno de los lipoides más importantes, la colessterina, nos ha permitido en efecto comprobar que la introducción en el organismo de dosis eficaces de alcohol produce, por lo menos en los animales, modificaciones importantes en su porcentaje. La investigación química rigurosa de los distintos lipoides en la sangre ofrece serias dificultades, excepción hecha de la colessterina, cuya determinación resulta bastante rápida y exacta, gracias a los procedimientos recién introducidos en la práctica, y es a esa substancia que hemos dirigido nuestro estudio.

No me propongo tratar aquí de la colessterina, es decir, de sus orígenes, de sus transformaciones en el organismo y del rol que juega en la función de los elementos celulares. Me limitaré

a indicar que es un constituyente constante y primitivo del protoplasma animal y vegetal; existe, así, en el tejido nervioso (alrededor de 20 por mil en la substancia blanca), cápsulas suprarrenales (hasta 55 por mil), hígado, bilis, glóbulos rojos, suero de la sangre (1.40 a 1.90 por mil), ovarios, huevos, testículos, espermia, leche y materias fecales. Es más abundante en los tejidos jóvenes y en vías de desarrollo. Es el constituyente principal de los cálculos biliares, forma depósitos en las placas de las arterias ateromatosas y representa el componente más importante de las tumefacciones del xantelasma, (verdaderos tofos cutáneos de coles-terina), del arco senil, de la retina con retinitis albuminúrica y de los tubérculos caseificados. De esto se deduce la notable importancia de la coles-terina en patología.

La coles-terina es insoluble en el agua, pero se encuentra disuelta en el suero de la sangre y como elemento plástico en los tejidos, en gran parte bajo forma de combinaciones con las substancias grasas (lipocoles-terinas) y con los demás lipoides.

El origen de la coles-terina del organismo se encuentra en los alimentos animales y también en los vegetales (fitosterinas) por un lado, y, por otro, es de formación endógena; pero no sabemos hasta ahora en qué tejidos y con qué materias se forma. Se discute todavía si ciertos órganos ricos en coles-terina, como las cápsulas suprarrenales, los cuerpos lúteos del ovario, el testículo o el hígado, son productores o tan sólo depósitos de coles-terina; tampoco sabemos mucho, hasta ahora, respecto de su eliminación y su consumo. El papel funcional de la coles-terina es, probablemente, el que comparte con los demás lipoides, cuyas propiedades hemos indicado hace poco, pudiendo por el momento atribuírsele con seguridad, por lo menos, capacidades anti-tóxicas para ciertas substancias hemolíticas.

El número más importante de datos sobre el intercambio de la coles-terina, pertenece a la sangre (*coles-terinemia*). Se ha observado un aumento o *hipercoles-terinemia*, en relación con la alimentación (WIDAL, WEILL y LAUDAT); en los estados de em-

barazo y de puerperio (CHAUFFARD); después de la ablación de una cápsula suprarrenal (GRIGAUT y TROISIER) o de las dos (ROTHSCHILD); en las infecciones experimentales (WELTMANN); en las diabetes, cuando hay lipemia (GRIGAUT); en las enfermedades infecciosas agudas, en el período de defervescencia (CHAUFFARD, GUY LAROCHE, GRIGAUT); en las nefritis (CHAUFFARD, GUY LAROCHE); en la retención y reabsorción biliar sin hemolisis (CHAUFFARD, GUY LAROCHE, GRIGAUT).

Se observa disminución o *hipocolesterinemia* del suero: en el período agudo de las infecciones (CHAUFFARD); en la ictericia hemolítica (GRIGAUT).

He practicado la evaluación de la colessterina del suero siguiendo el procedimiento de Grigaut, con algunas modificaciones sugeridas por la práctica, entre otras, el uso, para la titulación final, del colorímetro de *Autenrieth-Koenigsberg* (fabricado por HELLIGES en Freiburg), que sirve exclusivamente para la colessterina y que da, por medio de una escala especial, valores directos.

Para los experimentos he usado 9 perros, suministrándoles, por medio de la sonda esofágica, alcohol etílico de 95° diluído por lo menos en tres veces su volumen de agua; la cantidad varió desde 1.5 c.c. hasta 5 c.c. de alcohol, por kilogramo de peso. La dosis mínima empleada no ocasiona fenómenos generales apreciables, demostrando este hecho que el perro tolera el alcohol mucho más que el hombre. Para determinar un estado parcial o completo de narcosis, hemos tenido que utilizar dosis superiores a las mínimas indicadas, consiguiéndose con 2 grs. y más, por kilogramo de animal, un sueño más o menos profundo, precedido, en las dosis elevadas, por ataxia y astenia muscular (la marcha del ebrio) a las cuales sigue un estado de narcosis profunda, que dura dos o tres horas. Continuando la administración de alcohol algunos días, los perros pierden algo de su peso, pero el apetito puede conservarse normal; con las dosis máximas se observa, a veces, diarrea.

En todos los animales tratados se notó una hipercolesterine-

mia muy marcada, a los dos o tres días de la administración del alcohol; con las dosis altas el fenómeno alcanza su valor máximo a los seis u ocho días, para disminuir a veces algo, pero conservándose el aumento de la colessterina durante todo el tiempo que duró el tratamiento, tiempo que no superó hasta ahora, en nuestros experimentos, los 34 días.

En algunos casos el alcohol se dió todos los días, en un caso en días alternados. Con las dosis de 1.5 c.c. por kgr. de peso del animal, dosis no narcóticas, se notó en un perro el aumento de la colessterina en el suero, recién a los 14 días. Si se suspende la administración del alcohol, la colessterina vuelve, pero no siempre, a sus valores primitivos, en algunos días; en un caso se observó un débil aumento en el tercer día de la suspensión.

Citaré a continuación los resultados conseguidos (1):

*Perro N° 1.* — Pesa 8.550 gramos; se le suministra diariamente 4 c.c. de alcohol etílico, por kilogramo de peso.

Colesterinemia normal	2.60 grs. por mil
„ a los 6 días	3.45 „ „ „
„ a los 13 días	3.10 „ „ „
„ a los 20 días	2.85 „ „ „

*Perro N° 2.* — Pesa 7.900 gramos; se le suministra diariamente 4 c.c. de alcohol por kilogramo de su peso:

Colesterinemia normal	1.65 grs. por mil
„ a los dos días	2.80 „ „ „

Suministración de alcohol en días alternos:

Colesterinemia a los 8 días	2.20 grs. por mil
-----------------------------	-------------------

*Perro N° 3.* — Pesa 14 kilogramos; se le suministra diariamente 2 c.c. de alcohol por kilogramo de su peso:

Colesterinemia normal	1.95 grs. por mil
„ a los 3 días	2.20 „ „ „
„ a los 8 días	3.30 „ „ „
„ a los 17 días	3.18 „ „ „

— 196 —

Se suspende la suministración del alcohol:

Colesterinemia a los 27 días	2.50 grs. por mil
„ a los 34 días	2.62 „ „ „

*Perro N° 4.* — Pesa 11.400 gramos; se le suministra diariamente 1,5 c.c. de alcohol por kilogramo de su peso:

Colesterinemia normal	2.00 grs. por mil
„ a los 6 días	2.10 „ „ „
„ a los 14 días	2.52 „ „ „

*Perro N° 5.* — Pesa 9.550 gramos; se le suministra diariamente 3 c.c. de alcohol por kilogramo de su peso:

Colesterinemia normal	2.20 grs. por mil
„ a los 4 días	3.22 „ „ „

Se suspende la suministración de alcohol:

Colesterinemia a los 19 días	2.40 grs. por mil
„ a los 25 días	2.37 „ „ „
„ a los 30 días	1.70 „ „ „

*Perro N° 6.* — Pesa 9.900 gramos; se le suministra diariamente 4 c.c. de alcohol, por kilogramo de su peso:

Colesterinemia normal	1.375 grs. por mil
„ a los 5 días	2.20 „ „ „

*Perro N° 7.* — Pesa 9.500 gramos; se le suministra diariamente 5 c.c. de alcohol, por kilogramo de su peso:

Colesterinemia normal	1.50 grs. por mil
„ a los dos días	2.25 „ „ „
„ a los 4 días	3.80 „ „ „

Se suspende la suministración de alcohol:

Colesterinemia a los 9 días	1.65 grs. por mil
-----------------------------	-------------------

Se vuelve a dar 5 c.c. de alcohol diariamente por kilogramo de su peso durante tres días.

Colesterinemia a los 12 días	2.60 grs. por mil
„ a los 15 días	2.85 „ „ „

De los resultados referidos se deduce claramente, que los valores de la colessterina en la sangre pueden aumentar hasta cerca de ciento cincuenta por ciento por la suministración repetida de dosis eficaces de alcohol. No aparece, sin embargo, siempre evidente una relación directa entre la cantidad de alcohol introducido y el grado de hipercolesterinemia; en alterar esta proporción intervienen probablemente factores individuales que hasta ahora escapan a nuestro examen.

He investigado, también, si durante el estado de narcosis se observa una modificación cuantitativa de la colessterina en el suero. En el estudio experimental de los efectos del alcohol sobre el organismo, hay que separar su acción inmediata, la narcosis, (y en el hombre el estado de ebriedad en sus distintas formas) de las consecuencias póstumas que siguen al uso prolongado de dosis que muchas veces no llegan a producir el estado de narcosis y ni siquiera de embriaguez; es decir, hay que distinguir el alcoholismo agudo y el crónico. Mis observaciones, por cuanto fueron practicadas durante un tiempo no muy largo y con dosis relativamente altas y a menudo narcotizantes, se relacionan más bien con el caso de los efectos póstumos del alcohol. Efectivamente, durante el estado de narcosis, no he podido constatar ningún cambio en los valores de la colessterinemia. Prevengo que en los experimentos antes citados, la sangre para los análisis fué extraída por lo menos 12 horas después de la suministración del alcohol. En dos perros la sangre fué sacada (como siempre en la cantidad aproximada de 25 c.c., de la yugular externa), inmediatamente, antes de dársele una dosis máxima de alcohol y después de dos horas de narcosis profunda, sin que se notara una diferencia sensible en el grado de la colessterinemia, entre las dos pruebas.

*Perro N° 8.* — Pesa 6.600 gramos; se le suministra 4.5 c.c. de alcohol por kilogramo de su peso:

— 198 —

Colesterinemia normal	1.50 grs. por mil
„ después de 2 horas de narcosis	1.35 „ „ „

*Perro N° 9.* — Pesa 8.550 gramos; se le suministra 4.5 c.c. de alcohol por kilogramo de su peso:

Colesterinemia normal	2.55 grs. por mil
„ después de 2 horas de narcosis	2.42 „ „ „

La hipercolesterinemia notada en los experimentos anteriores representa, pues, una modificación sucesiva al estado de narcosis; es probable que sea al cesar la acción aguda del alcohol y al restablecerse el equilibrio de los lipoides celulares, que una parte de la colessterina se vierte en la sangre, en la forma que demuestra el resultado de los análisis, y talvez después de haber ejercido una acción de defensa.

---

Estando todavía en curso mis investigaciones sobre este tema y ocupándome de completarlas en los animales y de extenderlas al hombre, no sacaré por ahora conclusiones definitivas del resultado de las observaciones referidas. Me limitaré tan sólo a llamar la atención sobre el hecho de que si el uso inveterado del alcohol determinara perturbaciones del intercambio de la colessterina, y con toda probabilidad también de los demás lipoides, durante meses y años, este fenómeno justificaría ya por sí solo una gran parte de las lesiones histológicas que el alcoholismo crónico produce en el sistema nervioso, en el hígado, en los riñones, en el corazón y demás órganos. Las investigaciones de estos últimos años relativas a la llamada degeneración grasosa, demuestran que el fenómeno fundamental que domina esta alteración citológica, muy frecuente en la primera fase del alcoholismo cró-

nico, consiste a mentido, más que en el aumento de las grasas neutras en la célula, en un trastorno del intercambio de los lipoides, entre los cuales está en primera línea la coles-terina, parcialmente combinados en la célula misma con las grasas. Ya he indicado anteriormente el motivo de la acción electiva del alcohol y de los demás narcóticos sobre los lipoides y sobre los aparatos más ricos de estos constituyentes primitivos de los elementos celulares, como el sistema nervioso.

---

#### BIBLIOGRAFIA

AUTENRIETH W. u. FUNK A. — Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in Organen (Münch. med. Woch. N° 23, 1913).

DEFAYE J. — Contribution á l'étude clinique de la cholestérinémie. Bordeaux, 1912.

GRIGAUT A. — Le cycle de la cholestérinémie. París, 1913.

IVAR BANG. — Chemie und Biochemie der Lipoide. pág. 169. Die indifferenten Narcotica. Wiesbaden, 1911.

MEYER. — Ueber die Narcotica. (Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 42, 109, 1898).

OVERTON. — Studien über die Narcose. Jena, 1911.

RINYA KAWAMURA. — Die Cholesterinesterverfettung. Jena, 1911.

---