



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y
Toxicología
Chile

Valenzuela B., Alfonso; Morgado T., Nora
BREVE HISTORIA DE LA RELACIÓN ENTRE EL COLESTEROL Y LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES
Revista Chilena de Nutrición, vol. 33, núm. 2, agosto, 2006
Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46914632001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

BREVE HISTORIA DE LA RELACIÓN ENTRE EL COLESTEROL Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

BRIEF HISTORY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CHOLESTEROL AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Alfonso Valenzuela B. (1), Nora Morgado T. (1,2)

(1) Laboratorio de Lípidos y Antioxidantes, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile.

(2) Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

ABSTRACT

The association of plasma levels of cholesterol and atherogenesis was not an easy task. During the 18th century the first evidences about the discovery of cholesterol appeared. However, in the 19th century, from the work of Anichkov, was possible to establish that atheromas originate from cholesterol deposition. The discovery and the isolation of lipoproteins by John Goffman was another landmark in cholesterol history. The observation of Laurence Kinsell that diets rich in polyunsaturated fatty acids produce a reduction of plasma cholesterol was another important landmark. The discovery of the LDL-receptor by Goldstein and Brown was one of the most important discoveries about the relationship of cholesterol with cardiovascular diseases. This work reviews the main events of the history of cholesterol.

Key words: *Cholesterol discovery, cholesterol and atherogenesis, lipoproteins and cholesterol.*

RESUMEN

No fue fácil asociar los niveles plasmáticos de colesterol con la aterogénesis. En el siglo XVIII se produjeron las primeras evidencias del descubrimiento del colesterol, pero fue en el siglo XIX, con los trabajos de Anichkov, cuando fue posible establecer que los depósitos de colesterol originan los ateromas. El descubrimiento y el aislamiento de las lipoproteínas por John Goffman fue otro hito importante en la historia del colesterol. También lo fue la observación de Laurence Kinsell, quien describió que las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados producen disminución del colesterol plasmático. El descubrimiento de Goldstein y Brown del receptor de LDL, ha sido quizás uno de los descubrimientos más importantes sobre la relación del colesterol y las enfermedades cardiovasculares. Este trabajo revisa los principales acontecimientos de la historia del colesterol.

Palabras claves: Descubrimiento del colesterol, colesterol y aterogénesis, lipoproteínas y colesterol.

INTRODUCCIÓN: SE DESCUBRE EL COLESTEROL

La "historia" del colesterol no es muy diferente a la historia de otras sustancias fundamentales para nuestra vida, ya que su desarrollo en el tiempo incluye intuición, esfuerzo, paciencia, experimentación, ingenio y creatividad. La primera evidencia sobre la existencia del colesterol se la debemos al fisiólogo y anatomista francés Poulletier de la Salle, quien en 1769 aisló una sustancia de carácter "aceitoso" (según su propia definición) desde la vesícula biliar de cadáveres. Imaginamos que lo que extrajo fueron cálculos biliares y que la sustancia "aceitosa" la obtuvo al macerar y tratar de extraer de los cálculos su contenido. Quien redescubrió el colesterol años después, fue el gran químico, también francés, Michel-Eugène Chevreul (1786-1889) a quien se reconoce como el "padre" del conocimiento que actualmente tenemos sobre los lípidos en general y sobre las grasas y aceites en particular (1). Chevreul, en 1824, separó de la bilis humana una sustancia que identificó como "similar a una grasa" y que llamó "colesterina" (la que no era otra cosa que el colesterol). Más aún, identificó que la colesterina era el principal componente de los cálculos biliares, algo ya observado por de la Salle. La asociación del colesterol con la formación de los ateromas y con la aterosclerosis no fue sencilla, ya que debieron transcurrir muchos años más para que esta vinculación fuese aceptada por la comunidad científica y médica. Este trabajo resume, en forma no exhaustiva, los principales descubrimientos que permitieron establecer en forma inequívoca la asociación entre el colesterol, la aterogénesis y las enfermedades cardiovasculares.

LA ASOCIACIÓN ENTRE EL COLESTEROL Y LA ATEROGÉNESIS

La aterogénesis, o formación de ateromas, que conduce como ya es conocido a la arteriosclerosis, es una de las más importantes causas de muerte por enfermedad cardiovascular, por lo cual vale la pena detenerse en los orígenes del conocimiento sobre esta patología y su posterior relación con el colesterol. Es una enfermedad que ha causado la muerte de millones de personas durante toda la historia del hombre. Aquejó, entre otras poblaciones a los egipcios, ya que de sus momias tenemos evidencia de la enfermedad. En la época de los romanos y de los griegos, y posteriormente durante la Edad Media, muchas muertes atribuidas a "envenenamiento" resultaron ser, de acuerdo a lo que interpretan los historiadores y patólogos, infartos fulminantes.

Sin embargo, durante muchos siglos esta enfermedad no recibió ninguna atención por parte de los científicos. Incluso, cuando el gran médico inglés Caleb H. Parry publicó en 1799 su descubrimiento de que la "syncope anginosa", o mejor conocida como "angina pectoris", se debía a la obstrucción de las arterias coronarias (2), el hallazgo atrajo muy poca atención.

Durante el siglo XIX el interés por la arteriosclerosis comenzó a aumentar en el mundo científico. Para explicar su origen, en aquella época se proponían tres enfoques diferentes. El primero, el más predominante, postulaba que la arteriosclerosis era un proceso de senescencia y en ningún caso una enfermedad. El segundo enfoque, difundido por Rudolf Virchow, la figura sobresaliente de la medicina, de la patología, y también de la política, durante gran parte del siglo XIX, propuso que la arteriosclerosis era realmente una enfermedad que tenía su origen en alguna alteración metabólica de las propias arterias (3).

La tercera visión, defendida vigorosamente por el patólogo austriaco Karl Rokitansky, proponía que el proceso de la arterioesclerosis evoluciona a partir de coágulos que se adhieren a las arterias y que se transforman gradualmente en placas ateroscleróticas típicas (4). Como podemos apreciar esta última visión fue muy acertada.

Sin embargo, estas tres teorías absorbían tanto a sus defensores, que ninguno de ellos intentó enfocar la explicación del problema desde un punto de vista experimental. Además del debate sobre la causa de la arteriosclerosis, había una gran confusión sobre qué capa de la arteria estaba implicada en el comienzo del proceso (aún no totalmente aceptado como una enfermedad en aquella época). Algunos patólogos postulaban que el proceso aterogénico se inicia en el revestimiento interno o íntimo de la arteria, mientras que otros afirmaban que afectaba ante todo a la capa muscular intermedia. También estaban los patólogos que insistían que la capa externa o adventicia de la arteria era el sitio inicial de la formación del ateroma. Fue F. Marchand, patólogo francés-alemán, el que introdujo el término arteriosclerosis en 1904, con el convencimiento de que la patología se inicia en el revestimiento interior de la arteria (5). Marchand diferenció esta lesión de cualquiera que comenzara en otras capas de la arteria.

La primera indicación de que el colesterol podría estar implicado en el origen de la arteriosclerosis se produjo cuando el patólogo alemán A. Windaus comunicó en 1910 que las lesiones ateromatosas contenían seis veces más colesterol libre que una pared arterial normal, y veinte veces más colesterol esterificado (6). Sin embargo, los estudios de Windaus no dieron lugar al descubrimiento de la causa principal de la arteriosclerosis. Fue un grupo de jóvenes médicos rusos, quienes trabajando en la misma facultad de medicina, centraron su atención en el desarrollo experimental de la arteriosclerosis y su relación con un alimento tan común y económico, como lo es el huevo de gallina. El líder de este grupo fue Nikolai Anichkov, un aristócrata ruso que nació en San Petersburgo en 1885. Anichkov terminó su formación médica en la Academia Imperial de Medicina de San Petersburgo en 1909 y finalmente se doctoró en 1912, trabajando en el departamento de patología de la misma Academia. Anichkov y sus colaboradores consideraron muy seriamente las observaciones de otro colega de la misma Academia, el médico A.I. Ignatowsky.

Ignatowsky (7) era un clínico que estaba intrigado con la arterioesclerosis y sus efectos vasculares. De esta manera, intentó en 1908 hacer lo que ningún otro investigador había realizado: inducir arterioesclerosis en un animal de experimentación. Escogió un animal herbívoro, el conejo, en la acertada creencia que sería un modelo muy propenso al desarrollo de la arteriosclerosis. Alimentó conejos con una mezcla de leche y huevos y observó, con gran satisfacción, que a las pocas semanas de aportar la dieta, la aorta de los conejos mostraba las mismas placas blanco-grisáceas observadas en la aorta de los humanos fallecidos de problemas cardiovasculares. Así, obtuvo por primera vez la reproducción experimental de la patología, aunque lamentablemente su interpretación fue errónea. Ignatowsky propuso que era la proteína contenida en la leche y los huevos la que producía los ateromas. Recordemos que dos años después, Windaus asignó este rol al colesterol.

La información obtenida por Ignatowsky no pasó desapercibida para Anichkov y sus colaboradores. Probablemente a instancias del propio Anichkov, un joven miembro del departamento de patología de la Academia Imperial de Medicina, N. W. Stuckey, repitió el experimento de Ignatowsky, salvo que dio a sus conejos tres suplementos diferentes (8). El primer grupo recibió un homogenizado de tejido muscular de pollo; el segundo grupo un homogenizado de clara de huevo, y el tercero recibió solo yema de huevo. Stuckey advirtió que sólo la aorta de los conejos alimentados con yema de huevo mostraba placas ateromatosas. Este hallazgo dejó suficientemente claro que no era la dieta de proteínas,

como Ignatowsky creía, lo que causaba la arterioesclerosis en los conejos, sino una sustancia contenida en la yema del huevo pero no en la clara.

Fue otro estudiante de Anichkov, Sergei Chalotov (9), quien observó que en los ateromas de los conejos alimentados con yema de huevo, se producían pequeñas gotitas de grasa que eran birrefringentes y que mostraban bellas figuras de doble cruz bajo la luz polarizada. Inmediatamente pensaron en dos alternativas para el origen de estas gotitas de grasa; o eran fosfolípidos, que en la yema del huevo son particularmente abundantes, especialmente la fosfatidilcolina, o era colesterol. Para dilucidar esta incógnita, alimentaron separadamente conejos con fosfolípidos y con colesterol, ambos extraídos de la yema del huevo. Para felicidad de los experimentadores y confirmación de su hipótesis, solo los conejos alimentados con colesterol presentaron ateromas.

Experimentos posteriores agregaron otro mérito a Anichkov y su grupo. En los numerosos protocolos que realizaron para producir hipercolesterolemia en los conejos, no todos los animales desarrollaban ateromas. En algunos animales, a pesar de los altos niveles de colesterol plasmático que alcanzaban, no había ateromas. Esta observación fue particularmente intrigante para los investigadores. Nuevamente Anichkov hizo otro aporte importante para el futuro de la relación hipercolesterolemia-aterogénesis. Propuso que el colesterol no era el único causante de la patología, y que había otros factores, que sin embargo no pudo identificar, que también incidían con tanto o más efecto que el propio colesterol. Esos otros factores, que no afectaban tan notoriamente a los conejos pero que sí afectan a los humanos, están ahora bien identificados; la genética en algunos casos, el sedentarismo, la obesidad, el tabaco, el alcoholismo, la hipertensión, la diabetes, entre otros.

El reconocimiento por parte de la comunidad científica del descubrimiento de Anichkov fue muy lento a lo que se le atribuyen varias causas. Después de la revolución de 1917, Anichkov se transformó en un disciplinado comunista, llegando a ser hombre de confianza y amigo de Iósiv Vissariónovic Dzhugashvili (más conocido posteriormente como Joseph Stalin), alcanzando así altos cargos, reconocimientos, y méritos por parte del régimen comunista. La ciencia en la época antes y después de la segunda guerra mundial se desarrolló principalmente en los países de fuera de la denominada "cortina de hierro" por Winston Churchill, existiendo desconfianza y descrédito hacia la ciencia de los países de "detrás de la cortina". Otro aspecto a considerar es que Anichkov publicó muy pocos trabajos científicos y todos en idioma ruso, con lo cual el acceso a los resultados de su investigación estuvo seriamente restringido. La única publicación en idioma inglés fue una colaboración suya para el libro de E. V. Cowdry "Arteriosclerosis: A Survey of the Problem" publicado en 1933. Anichkov falleció en 1964 habiendo obtenido un amplio reconocimiento por parte de la Academia de Ciencias de la antigua URSS, pero siendo prácticamente un desconocido para el resto de la comunidad científica mundial.

COMIENZA EL RECONOCIMIENTO DEL TRABAJO DE ANICHKOV

El patólogo Timothy Leary, de la Universidad de California, postuló en 1935 que la arterioesclerosis, que por aquella época comenzaba a preocupar a los norteamericanos, era causada por un exceso de colesterol plasmático. Leary desconoció, no sabemos si por falta de información o por descrédito a la ciencia de los "países comunistas", los hallazgos de Anichkov. Más aún, en 1938 uno de los clínicos más distinguidos de Estados Unidos, Soma Weiss, en asociación con el no menos distinguido premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1934 por su descubrimiento del tratamiento para la anemia perniciosa, George Minot, escribieron un artículo en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*, minimizando el rol del colesterol en la enfermedad ateromatosa. Sin embargo, ya en 1940

comenzaron las mediciones del colesterol plasmático en pacientes y a aquellos que lo tenían alto, según las estadísticas de la época, se les aconsejaba disminuir en la dieta el consumo de colesterol, particularmente el consumo de huevos de gallina.

El primer norteamericano en reconocer la validez e importancia de los estudios de Anichkov fue el patólogo John Gofman. En un artículo publicado en Science en 1950, Gofman comunicó que al separar el suero de conejos alimentados con colesterol, según los protocolos de Anichkov, mediante el uso de la ultracentrífuga, un instrumento de separación analítica revolucionario en la época, el colesterol se separaba en dos fracciones claramente identificables (10). Una fracción prácticamente flotaba en la superficie del suero después de la ultracentrifugación y era una mezcla de proteínas, fosfolípidos y colesterol, esto es una lipoproteína. Gofman la denominó "low density lipoprotein" o "lipoproteína de baja densidad", y que no era otra cosa que la lipoproteína conocida como LDL. La otra fracción, también de carácter lipoproteico, era de mayor densidad, por lo cual fue denominada "high density lipoprotein" o "lipoproteína de alta densidad", y corresponde a la lipoproteína que identificamos como HDL.

Gofman, también observó que mientras en los conejos no alimentados con colesterol, la mayor parte del colesterol era transportado en las HDL, en los conejos hipercolesterolémicos el colesterol era mayoritariamente transportado por las recientemente descubiertas LDL. Posteriormente, Gofman y su grupo ultracentrifugaron el suero de 104 hombres con antecedentes previos de arteriosclerosis y de infarto. En 101 de ellos encontraron elevado el colesterol contenido en las LDL (colesterol-LDL).

Resultados similares fueron obtenidos a partir de mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria. La publicación del artículo de Gofman abrió, literalmente, los ojos de la comunidad científica y médica ante los peligros del colesterol de la dieta. Otro hallazgo de Gofman, que fue resistido en aquella época por algunos cardiólogos, se refiere a que no es el colesterol total el indicador de riesgo cardiovascular, sino el colesterol-LDL. Los resultados de Gofman recibieron una publicidad muy amplia en los medios de comunicación no especializados, aunque numerosos cardiólogos de la época se negaban a aceptar la idea que solo un tipo de colesterol unido a una lipoproteína fuese la sustancia responsable de la aterogénesis. Sin embargo, la dificultad técnica derivada de la utilización de la ultracentrífuga, en aquella época un instrumento de alto costo, limitó un mayor progreso en el conocimiento del rol de los distintos tipos de lipoproteínas y de su contenido de colesterol en la aterogénesis, con lo cual el progreso sobre el tema fue muy lento. Durante la década de 1960 y 1970 se desarrollaron nuevos métodos económicos y al alcance de la mayoría de los laboratorios, como es la electroforesis, para la separación e identificación de las lipoproteínas del suero sanguíneo, con lo cual fue posible la realización de numerosos estudios epidemiológicos que "redescubrieron" el peligro potencial del colesterol-LDL.

En forma paralela, pero absolutamente independiente de los estudios de Gofman, Lawrence Kinsell, un médico clínico californiano, descubrió en 1952 que la alimentación con vegetales, asociada a una disminución de la ingesta de productos animales, producía una disminución del colesterol plasmático, particularmente del colesterol-LDL (11). Este estudio fue confirmado posteriormente por otro grupo de investigadores encabezados por E. H. Ahrens (12) quienes, además, asociaron al consumo de grasas insaturadas con la reducción del colesterol plasmático.

Lamentablemente, el desenlace de los estudios de Kinsell fue dramático. El trabajaba en un hospital del condado de Alameda, California, cuya disponibilidad de camas y de recursos para sus estudios nutricionales era muy limitada. Diariamente recibía el asedio y la crítica de sus

colegas por el uso "inútil" de camas de uso clínico en sus estudios. Fue recriminado por la dirección del hospital. Profundamente deprimido por la situación, cierto día de 1953, Kinsell llamó a su secretaria para que acudiera a su casa, al llegar a esta encontró un espectáculo desolador, Kinsell y su esposa se habían suicidado ingiriendo cianuro. Probablemente debido a este trágico final, nadie recuerda a Kinsell como el primero que asoció el consumo de grasas insaturadas con la reducción del colesterol plasmático.

El reconocimiento al trabajo pionero de Anichkov, e indirectamente de Gofman y Kinsell, llegó finalmente en 1958, a través de un artículo publicado en la revista *Circulation* por William Dock, quien en aquella época era el director del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford. No fue la comunicación de un trabajo de investigación científica, sino un editorial que reivindicaba el olvido al trabajo original de Anichkov y otorgaba el debido reconocimiento a los aportes de Gofman y del olvidado Kinsell (13). La conclusión de este visionario editorial fue que el colesterol de la dieta, y la composición de la dieta, desempeñan un papel fundamental en el mayor o menor desarrollo de la aterosclerosis en las arterias tanto grandes como pequeñas. El resto de la historia del colesterol ha seguido un desarrollo vertiginoso, coronado, sin lugar a dudas, por el descubrimiento de los investigadores de la Universidad de Texas, en Dallas, USA, Michael Brown y Joseph Goldstein en 1983 del receptor celular de las LDL y del control intracelular que determina los niveles plasmáticos de colesterol-LDL y su relación con la aterogénesis (14).

BIBLIOGRAFÍA

1. Valenzuela, A., Morgado, N. Las grasas y aceites en la nutrición humana: Algo de su historia. *Rev Chil Nutr* 2005; 32: 88-94.
2. Parry, H. C. An inquiry into the symptoms and causes of the syncope anginosa, commonly called angina pectoris, Londres, R. Crutwell, 1799.
3. Virchow, R. Phlogose und thrombose in gefass-system, Berlín, Gesammelte Abhandlungen fur Wissenschaftlichen Medizin, 1856.
4. Rokitsky, K. Ueber einiger der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Akademie der Wissenschaft, Wien. 1852; 4: 1-18.
5. Marchand, F. Ueber Atherosclerosis. Verhandlungen der ongresse fur Innere Medizin, 21 Kongresse, 1904.
6. Windaus, A. Ueber, der Gehalt normaler und Atheromatoser Aorten and Cholesterol und Cholesterinester. *Zeitschrift fur Physiologische Chemie*. 1910; 67: 174-182.
7. Ignatowsky, A. I. Ueber die Wirking der tierschen Einwesses auf der Aorta. *Virchows Archiv fur Pathologische Anatomie*. 1909; 198: 248-252.
8. Stuckey. N. W. On the changes of the rabbit aorta under the influence of rich animal food. Conferencia Inaugural, Congreso de Patología, San Petersburg, 1910.
9. Chalatov. S. Ueber der Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisfett. *Virchows Archiv*. 1912; 23: 267-272.

10. Gofman. J. W. The role of lipids and lipoproteins in arteriosclerosis. Science. 1950, III, 167-169.
11. Kinsell. L. W. Dietary modification of serum cholesterol and phospholipids levels. J Clin Endocrinol 1952; 12: 909-913.
12. Ahrens, E. H., Blankenhorn, D. H., Tsaltis, T. T. Effect of serum lipids of substituting plant for animal fat in diet. Proc Soc Exp Biol Med 1952; 86: 872-879.
13. Dock. W. Research in arteriosclerosis- the First Fifty years, editorial, Ann Int Med 1958; 49: 699-700.
14. Brown, M. S. Goldstein, J. L. Lipoprotein receptors in the liver. J Clin Invest 1983; 72: 743-751.

Dirigir la correspondencia a:

Profesor

Alfonso Valenzuela B.

Laboratorio de Lípidos y Antioxidantes

INTA - Universidad de Chile

Macul 5540

Santiago

Fono: 978 1449

Fax: 221 4030

E-mail: avalenzu@inta.cl

Agradecimientos: Los autores agradecen a FONDECYT, FONDEF, e INNOVA-CORFO el apoyo a su trabajo de investigación y de divulgación.

Este trabajo fue recibido el 22 de Marzo de 2006 y aceptado para ser publicado el 15 de Mayo de 2006.