

PATOGENESIS Y MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS.

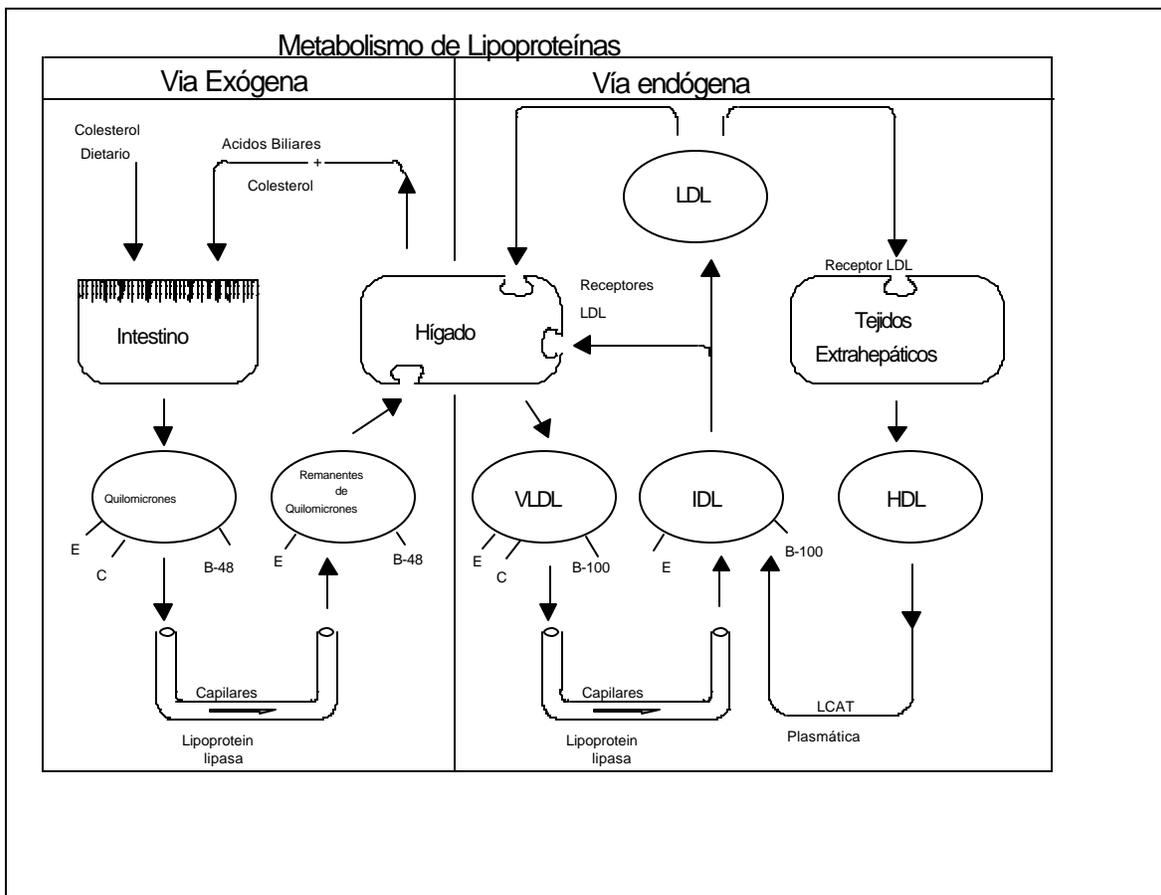
María Pía de la Maza

Los lípidos, de naturaleza insoluble, pueden circular en el torrente sanguíneo en forma de moléculas complejas llamadas lipoproteínas, esferas formadas por un núcleo central que contiene triglicéridos y ésteres de colesterol, rodeados por fosfolípidos y ciertas proteínas especiales llamadas apoproteínas.

Las lipoproteínas se pueden clasificar según su composición lipídica, densidad (que depende de la proporción entre proteínas y lípidos) y motilidad electroforética. Así se distinguen 4 tipos fundamentales: 1) Quilomicrones, 2) VLDL (very low density lipoproteins o lipoproteínas de muy baja densidad) que poseen motilidad electroforética pre beta, 3) LDL (low density lipoprotein o de baja densidad) con

motilidad beta, 4) HDL (high density lipoprotein o de alta densidad) con motilidad alfa. A su vez las LDL se dividen en LDL 1 o IDL (densidad intermedia) y LDL 2, que constituyen el mayor componente de las LDL del plasma. Las HDL se pueden subdividir en HDL₂, de mayor tamaño y rica en lípidos, y HDL₃, de mayor densidad por su alto contenido proteico.

Las apoproteínas presentes en las lipoproteínas le confieren gran parte de sus características y funciones, ya que constituyen la porción de la molécula que es reconocida por ciertos receptores específicos. Se conocen apoproteínas A, B, C, y E.



METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS. (Ver figura)

Las grasas de la dieta son absorbidas por la célula intestinal, donde se unen a las apoproteínas B-48, C-II y E, formando los quilomicrones (QM), partículas ricas en triglicéridos, que atraviesan la membrana basal del enterocito y pasan a la circulación linfática. Desde allí pasan a la circulación general y en el endotelio vascular del tejido adiposo y muscular, por acción de la enzima lipoproteínlipasa (LPL), activada por la apo C II, se liberan ácidos grasos y triglicéridos. Estos pasan a la célula adiposa o muscular, siendo reesterificados a triglicéridos, u oxidados respectivamente. Los QM permanecen en circulación máximo 12 a 14 horas. La lipoproteína, que pierde un porcentaje de triglicéridos pasa a llamarse quilomicrón remanente que es captado por el hígado gracias a receptores específicos que reconocen las apo E y B-48. Esta es la llamada vía exógena, mediante la cual los triglicéridos de la dieta pasan al tejido adiposo y el colesterol es derivado al hígado, donde un porcentaje será excretado a la bilis, en forma de ácidos biliares o libre.

En el hígado se sintetizan las VLDL, moléculas ricas en triglicéridos y apo E, C-II y B-100. Su síntesis es regulada por algunas hormonas y por la dieta, ya que aumenta con la ingesta de hidratos de carbono y es inhibida por la captación de quilomicrones remanentes por parte de los receptores hepáticos. Desde el hígado pasan a la circulación, donde liberan ácidos grasos y fosfolípidos por acción de la LPL. En este proceso pierde gran parte de sus apoproteínas, siendo transformada primero a una lipoproteína de densidad intermedia, IDL (que contiene apo E y B-100) y

finalmente a una partícula rica en colesterol, con escaso contenido en triglicéridos llamada LDL, que contiene en su superficie solamente apo B-100. Tanto IDL como LDL tienen motilidad beta en la electroforesis. Las LDL son captadas por receptores específicos que reconocen la apo B-100, siendo liberado colesterol libre que inhibe a la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa), enzima limitante en la síntesis endógena de colesterol; este proceso ocurre en diversos tejidos, pero el hígado es el órgano que contiene la mayor cantidad de receptores para LDL. Algunas células captan colesterol en forma inespecífica, es decir sin mediar receptores, proceso que ocurre principalmente en condiciones patológicas caracterizadas por un aumento en la concentración plasmática de colesterol.

En la medida en que las células se recambian y mueren, se libera colesterol no esterificado al plasma, el cual se une inicialmente a las HDL, partículas sintetizadas por el hígado e intestino, que contienen apo A I y A II. Este colesterol no esterificado se une luego a un ácido graso, en una reacción de esterificación catalizada por la enzima plasmática lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT) que ocurre en la superficie de las HDL, siendo los ésteres transferidos a las VLDL y eventualmente a las LDL. Esto establece un círculo en el cual las LDL entregan colesterol a los tejidos extrahepáticos y este mismo colesterol es devuelto a las LDL a través de las HDL. El riñón e hígado son los órganos que catabolizan las HDL.

LÍPIDOS SERICOS Y ATEROESCLEROSIS:

Las enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico, destacando entre ellas la cardiopatía coronaria, constituyen la primera causa de muerte en occidente, incluyendo a nuestro país. Las cifras de mortalidad de causa circulatoria se han mantenido entre un 27 y un 29% hasta 1993, según cifras del Instituto Nacional de Estadística

La hipótesis más aceptada en cuanto al origen de la aterosclerosis indica que el evento inicial sería la injuria endotelial, producida por diversas noxas, con liberación de factores de coagulación y sustancias quimiotácticas de células mononucleares las cuales se van cargando de grasa progresivamente. Evidencia reciente señala que la participación de reacciones oxidativas están implicadas tanto en el inicio de la aterosclerosis como en su progresión y complicaciones. Más aún, la oxidación de LDL, a través de efectos citotóxicos sobre las células endoteliales puede provocar la secuencia de hechos postulados en la teoría de la injuria endotelial.

La relación entre patología vascular aterosclerótica y aumento de los niveles de colesterol plasmático ha sido ampliamente demostrada. Sin embargo, éste constituye un factor más de los que se han asociado al desarrollo de placas ateroscleróticas. Los otros factores clásicamente involucrados son hipertensión arterial, sexo masculino, diabetes mellitus, niveles disminuidos de colesterol HDL, tabaquismo y antecedentes familiares de aterosclerosis. Existen otros factores, interrelacionados, que se han encontrado asociados a enfermedades

ateromatosas en algunas series, como la distribución centrípeta de grasa corporal, niveles elevados de insulina circulante, elevación de triglicéridos plasmáticos, niveles elevados de homocisteína y aumento de lipoproteína(a), entre otros.

Existe gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad con grados de hipercolesterolemia semejantes. Más aún, al analizar las curvas de mortalidad por mortalidad por enfermedad coronaria versus niveles de colesterol plasmático, se observa que alrededor de un 40% de las muertes ocurren en sujetos con niveles de colesterol bajo 240 mg/dl, lo cual subraya la importancia de considerar otros antecedentes en esta patología.

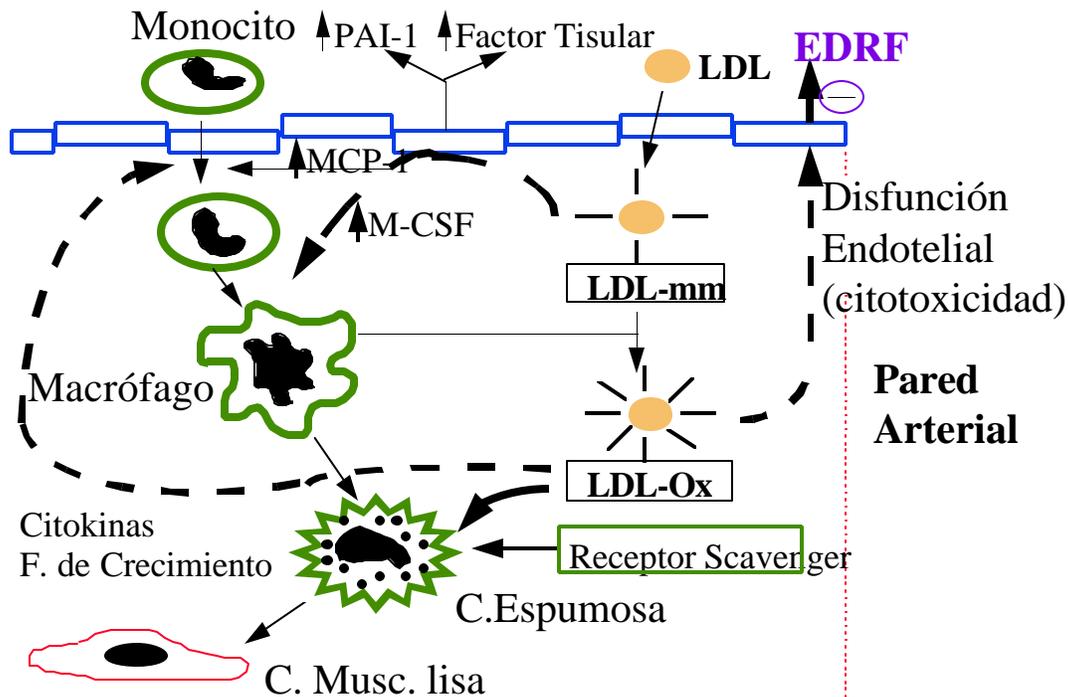
Cabe destacar que en general se ha encontrado una relación estrecha entre aumento del nivel colesterol plasmático y mortalidad por enfermedad coronaria en hombres de edad mediana, pero esta relación se pierde en algunos grupos como ancianos y mujeres. La curva de relación entre niveles de colesterol y mortalidad por hemorragia cerebral, cáncer y otras patologías tiene forma de "J", hecho que ha frenado el entusiasmo inicial por bajar los niveles de colesterol en la población general.

OXIDACIÓN DE LDL Y ATEROESCLEROSIS.

No se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales las lipoproteínas LDL promueven el desarrollo de la estría grasa, lesión inicial en la aterosclerosis. La captación a través de receptores LDL no se traduce en acumulación importante de colesterol, debido a que la concentración

intracelular de este lípido regula, por retroalimentación, el número de receptores. En 1979 Goldstein y colaboradores demostraron que partículas de LDL químicamente modificadas (acetiladas), eran captadas ávidamente por los receptores "scavenger", formando células espumosas, cargadas de colesterol, debido a que esta captación no es regulado por el contenido de colesterol intracelular. La modificación biológica que ocurre con mayor probabilidad en el organismo vivo es la oxidación de la lipoproteína inducida por radicales libres. Esto determina numerosos cambios estructurales, que se inician con la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en la partícula. La oxidación de LDL ha sido inducida con metales de transición (cobre, hierro) en un ambiente acelular. Las principales células de la pared arterial (células endoteliales, macrófagos, células musculares lisas) también son capaces de oxidar LDL.

Se ha postulado que los efectos biológicos de las LDL oxidadas contribuyen al inicio y progresión del proceso de aterosclerosis. Por una parte la citotoxicidad de las LDL oxidadas puede provocar disfunción endotelial y además promover la evolución de la estría grasa a una lesión más compleja. Esto se atribuye al poderoso efecto quimiotáctico de las LDL-ox sobre monocitos, pero no neutrófilos. Se plantea que el proceso inicial es la formación de LDL mínimamente modificadas (LDL-mm) las cuales están levemente oxidadas. Estas lipoproteínas inducirían la expresión en la célula endotelial de moléculas de adherencia, secreción de proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y del factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF). Estos eventos moleculares resultarían en la unión de monocitos al endotelio y su posterior migración al espacio subendotelial, donde las LDL-mm promueve su diferenciación a



macrófagos tisulares. Estas células

transforman las LDL-mm en formas más oxidadas, las cuales son captadas por los receptores scavenger, llevando a la acumulación de colesterol. Además las LDL-ox son potentes inhibidores de la motilidad de los macrófagos, lo cual promueve su retención en la pared arterial (ver recuadro).

Reactividad vascular y oxidación de LDL:

Se ha observado, tanto en animales como en humanos, que los vasos arteriales con placas ateromatosas presentan alteraciones en la vasodilatación mediada por endotelio, predisponiendo a la vasoconstricción y vasoespasmos. Esta función es mediada por una sustancia que inicialmente se denominó factor relajador derivado de endotelio (EDRF), que correspondería a óxido nítrico (NO) o a un compuesto nitrosilado, con potente capacidad vasodilatadora. La célula endotelial posee el sistema enzimático que origina NO en respuesta a acetilcolina, el cual no se altera con la existencia de hipercolesterolemia o aterosclerosis. Sin embargo, estas condiciones determinan producción de radicales superóxido, los cuales inactivan el óxido nítrico por conversión a óxido nítrico (NO₂) u otros compuestos nitrosilados. La adición in vitro de superóxido-dismutasa (enzima que capta radicales superóxido) u oxipurinol (inhibidor de xantino-oxidasa) disminuye la cantidad de aniones superóxido en el medio, restableciendo la relajación mediada por endotelio en anillos de aorta aislados. Adicionalmente, en arterias coronarias de chanchos, las LDL oxidadas inhiben la relajación mediada por endotelio.

Estos hallazgos, de gran significación clínica, han sido corroborados en humanos. Estudios en arterias coronarias de pacientes transplantados demostraron alteración en la respuesta vasodilatadora a acetilcolina (dependiente de endotelio) sólo en las arterias ateroscleróticas, preservándose la respuesta a otras sustancias como histamina, y nitroglicerina, los cuales actúan por mecanismos endotelio-independientes.

En el contexto clínico, se puede evaluar esta propiedad mediante la infusión de acetilcolina intracoronaria. En vasos ateroscleróticos se pierde la vasodilatación, observándose incluso una respuesta vasoconstrictora, que podría estar implicada en los eventos isquémicos agudos. Más aún, el tratamiento hipolipemiante restablece en forma precoz esta respuesta, antes de lograr cambios morfológicos significativos

ENFRENTAMIENTO CLÍNICO DE LOS TRASTORNOS DE LOS LÍPIDOS.

Las hiperlipidemias tienen diversas causas, dentro de las cuales destacan errores metabólicos diversos, algunos determinados genéticamente y otros causados por diversas patologías. La dieta rica en grasas es un factor que contribuye a su manifestación, pero no puede ser considerado como directamente causal, debido a que sólo los individuos predispuestos a esta patología desarrollan dislipidemias frente a una dieta inadecuada.

A toda persona adulta que consulte a un médico debiera medirse los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos (TG). Como esto no ocurre habitualmente, esta conducta es perentoria en los pacientes

con alto riesgo de enfermedad aterosclerótica, con patología aterosclerótica diagnosticada, con sospecha de hiperlipidemia por signos clínicos como xantomas o xantelasmas o en los familiares de pacientes con enfermedad cardiovascular.

Los niveles de lípidos considerados anormales derivan de estudios sobre riesgo cardiovascular, que han sido efectuados en grandes poblaciones. En términos prácticos, niveles de TG bajo 200 mg/dl pueden considerarse libres de riesgo. Niveles limítrofes son aquellos entre 200 y 400 mg/dl, altos entre 400 y 1000 mg/dl y muy altos sobre 1000 mg/dl. Deben buscarse las causas que puedan determinar su aumento a niveles limítrofes o altos, y tratarlas. Si la hipertrigliceridemia se asocia a otra dislipidemia conocidamente aterogénica, el tratamiento debe ser más agresivo, lo cual generalmente implica empleo de medicamentos, prefiriéndose aquellos con capacidad reductora tanto de colesterol como de triglicéridos. Valores sobre 1000 mg/dl implican un alto riesgo de precipitar una pancreatitis aguda, por lo que debe iniciarse inmediatamente el tratamiento dietético, asociado a medicamentos en algunos casos.

En cuanto al colesterol, se considera deseable un nivel bajo 200 mg/dl. Entre 200 y 239 mg/dl están marginalmente elevados y requiere de tratamiento en los enfermos de patología aterosclerótica (coronaria, carotídea, etc.) y en aquellos casos en que existan otros factores de riesgo cardiovascular presentes (sexo masculino, edad mayor de 45 años, diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, niveles bajos de HDL y antecedentes familiares de enfermedad aterosclerótica). Valores sobre 240 mg/dl son considerados

altos, debido a que sobre este punto de corte aumenta linealmente el riesgo de enfermedad aterosclerótica.

Si en la evaluación inicial el nivel de colesterol plasmático fuera superior a 200 mg/dl, debe repetirse el examen para confirmar el valor elevado, con especial precaución de tomar la muestra de sangre luego de 12-14 horas de ayuno. Si en la segunda muestra el nivel de colesterol está entre 200 y 239 mg/dl con factores de riesgo asociados, o sobre 240 mg/dl en ausencia de ellos, debe efectuarse un análisis de lipoproteínas. El análisis de lipoproteínas debe incluir al menos la observación del plasma luego de permanecer durante 10 horas a 4°C y la determinación de HDL. El primer procedimiento permite distinguir la presencia de quilomicrones si aparece un sobrenadante de aspecto lechoso, a diferencia del aumento de VLDL en que se observará el plasma turbio. La medición de HDL puede efectuarse por precipitación, procedimiento fácil y barato, y de esta manera extrapolar los niveles de colesterol LDL, molécula altamente aterogénica, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Col LDL} = \text{Col Total} - ([\text{Triglicéridos}/5] - \text{Col HDL})$$

(Este cálculo es válido cuando los niveles de TG son menores a 800 mg/dl).

Los niveles de LDL serán tomados en cuenta para definir la conducta. Niveles entre 130 y 159 mg/dl se consideran de riesgo marginal (equivalentes a colesterol total 200-239) y requieren tratamiento si se asocian a dos o más factores de riesgo. Valores de LDL sobre 160 mg/dl equivalen aproximadamente a colesterol total de 240,

es decir implican un alto riesgo de enfermedad ATE, por lo que requieren tratamiento dietético, asociado a drogas en caso de no corregirse con esta medida.

Los niveles de HDL también deben considerarse, ya que su disminución (< 35 mg/dl) aumenta el riesgo cardiovascular, aún en presencia de colesterol normal; se considera óptima una relación Col Total/Col HDL < 5 o de Col LDL/Col HDL < 3.5. Se ha observado que el hábito de fumar disminuye los niveles de HDL y el ejercicio físico los aumenta.

Al evaluar a un paciente, es fundamental una adecuada historia y examen físico completo, lo cual ayuda a determinar si la dislipidemia en estudio es primaria o secundaria. Enfermedades hepáticas, renales, diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, alcoholismo y uso de drogas como tiazidas, beta-bloqueadores, corticoides, anabólicos y progestágenos pueden causar dislipidemias,

DISLIPIDEMIAS.

Se han utilizado diversas clasificaciones de dislipidemias. De manera simple se pueden distinguir los siguientes trastornos de lípidos:

- Hipercolesterolemia aislada, (generalmente aumenta LDL)
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia combinadas (generalmente LDL y VLDL, ocasionalmente IDL)
- Hipertrigliceridemia leve (VLDL)
- Hipertrigliceridemia severa (TG > 1000 mg/dl, generalmente por aumento de VLDL y QM)
- Hipolipidemia
- Déficit de HDL

La clasificación de Frederickson (recuadro) es un poco mas complicada y no tiene una clara base patogénica. Sin embargo es importante conocerla porque aún se usa con frecuencia.

CLASIFICACIÓN DE FREDRECKSON DE DISLIPIDEMIAS

	Lipoproteína	Lípido aumentado	Alteración metabólica
Tipo I	Quilomicrón	Triglicéridos	Déficit de LPL o apo CII
Tipo II a	LDL	Colesterol	Déficit de receptores de LDL
Tipo II b	LDL y VLDL	Colesterol y TG	Multifactorial
Tipo III	IDL	TG y Colesterol	Déficit de Apo E o lipasa hepática
Tipo IV	VLDL	Triglicéridos	Multicausal(> sint < catabolismo)
Tipo V	VLDL y Quilomic.	Trig y Colesterol	Desconocido

que se corrigen al tratar la enfermedad de base. Si no se encuentra ninguna de estas patologías se clasifica la dislipidemia como primaria, las cuales deben definirse con más detalle.

En el tipo I se observa aumento de TG, los cuales al elevarse sobre 500 mg/dl se asocian a pancreatitis recurrente, hepatoesplenomegalia, lipemia retinalis y xantomas eruptivos. La alteración en el patrón de lipoproteínas plasmáticas se debe

a una deficiencia familiar de la lipasa lipoproteica o en la apo C-II (cofactor de la lipasa lipoproteica), y se presenta en niños y adultos no diabéticos. El tratamiento consiste en reducir la ingesta de grasas dietarias a menos de 20 g/día.

Sujetos obesos y diabéticos e hiperuricémicos también pueden presentar hipertrigliceridemias severas con elevación de QM y VLDL (tipo V), debido a anomalías en las apo E y C III, aunque no se conoce bien la patogenia de esta alteración. Los pacientes también pueden desarrollar pancreatitis y presentan xantomas eruptivos, sequedad ocular y de mucosas además de parestesias en las extremidades inferiores, artritis y labilidad emocional. El tratamiento consiste en restricción de grasa dietaria y control de la diabetes, pero si no se logra reducir los TG a menos de 500 mg/dl, deben utilizarse medicamentos (discutidos más abajo).

En el tipo III disminuye el clearance de las IDL circulantes, que contienen TG y colesterol, debido a una alteración en la apo E y/o la lipasa hepática encargada de su remoción; esto se observa en la electroforesis como una banda beta más ancha. Se asocia con frecuencia a intolerancia a glucosa, hiperuricemia y obesidad. Los pacientes sufren enfermedad vascular oclusiva (coronaria o periférica) prematura y presentan xantomas eruptivos y palmares. El tratamiento consiste en reducir la ingesta de colesterol a menos de 300 mg/día y las grasas a menos del 30% de las calorías totales.

El tipo IV se observa con alta frecuencia, y ocurre como consecuencia de un aumento de la síntesis o disminución del catabolismo

de las VLDL. Se asocia a diabetes, obesidad, alcoholismo, hipotiroidismo e hiperuricemia; los enfermos generalmente no desarrollan xantomas. El tratamiento consiste en reducir la ingesta de calorías totales para controlar el sobrepeso, disminuir el consumo de hidratos de carbono y grasa dietarias a menos del 30% de las calorías totales, evitar el consumo de alcohol y controlar la diabetes u otra patología asociada.

El tipo II ha sido ampliamente estudiado debido a que se asocia a enfermedad aterosclerótica prematura con alta frecuencia. El aumento del colesterol LDL puede ser secundario a alguna patología como hipotiroidismo, pero con frecuencia es de origen genético, destacando entre ellos la hipercolesterolemia familiar y la hiperlipemia familiar combinada. La hipercolesterolemia familiar debe a una alteración en el receptor específico para las LDL, siendo éstos cruciales para la mantención de la homeostasis del colesterol en el organismo; si fallan estos receptores, la molécula no puede unirse a ellos, se une en forma defectuosa, o no puede ser internalizada a la célula.

La enfermedad se transmite en forma autosómica recesiva y determina un aumento importante de los niveles de col LDL (tipo II a), por disminución de su catabolismo o por aumento de la síntesis (recordar la enzima HMG coA reductasa). Si los sujetos son homocigotos, los valores de colesterol superan los 600 mg/dl, presentan xantomas tuberosos en las superficies extensoras de manos, codos, gluteos y rodillas; fallecen de enfermedad coronaria durante la primera década de la vida. El tratamiento actual consiste en efectuar hemofiltración de LDLs o efectuar trasplantes hepáticos para

proveer de receptores de LDL. En los heterocigotos, el tratamiento es más efectivo y consiste en una combinación de una dieta baja en colesterol y ácidos grasos saturados y drogas.

En la hiperlipemia familiar combinada, enfermedad autosómica dominante, aproximadamente un tercio de los pacientes cursa con aumento de LDL (tipo II a), un tercio con aumento de LDL y VLDL (tipo II b) y el tercio restante con aumento de VLDL (tipo IV). No se conoce con exactitud el mecanismo que la produce, pero los pacientes parecen tener aumentada la síntesis de VLDL por parte del hígado y, dependiendo de la eficiencia en la conversión de VLDL a LDL y del catabolismo de las LDL, esto puede manifestarse como elevación de VLDL plasmático (hipertrigliceridemia), LDL (hipercolesterolemia), o ambos. Estos enfermos también están expuestos a mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica y rara vez presentan xantomas.

La deficiencia de HDL se asocia a sexo masculino, sedentarismo, obesidad, hipertrigliceridemia y tabaquismo. También existen deficiencias genéticas de HDL, de las cuales la más común es la hipoalfalipoproteinemia familiar que se hereda en forma autosómica dominante, determinando un mayor riesgo cardiovascular.

Existen otras alteraciones genéticas de las lipoproteínas como la betasitosterolemia, la enfermedad de Tangier, la deficiencia familiar de apoproteínas A-I y C-III y otras que no serán discutidas en esta revisión.

Debemos destacar sin embargo el descubrimiento de la lipoproteína(a) (Lp(a)),

similar a la LDL en su estructura (es decir contiene un core de ésteres de colesterol y una capa externa de fosfolípidos y colesterol libre junto con una molécula de apoproteína B-100); la diferencia consiste en la adición de una glicoproteína, la apo(a), unida a la apo B-100 por puentes disulfuro. Su importancia reside en que posee una estructura similar al plasminógeno por lo que puede ser trombogénica, además de ser altamente aterogénica, aunque el mecanismo por el cual contribuye a la formación de placas de ateroma no se conoce.

Por último, debemos agregar que en los últimos años se ha venido insistiendo en el rol aterogénico de los triglicéridos, hecho antes negado. Se han demostrado que aquellos sujetos que presentan hipertrigliceridemia aislada o mixta tienen mayor morbimortalidad por enfermedad coronaria y que la corrección de esta dislipidemia logra reducir el tamaño de las placas de ateroma y por ende disminuir la mortalidad coronaria. Los mecanismos que se han postulado para el efecto aterogénico de los TG son:

- a) Directo: Depósito de ésteres de colesterol en las arterias provenientes de lipoproteínas ricas en TG
- b) Indirecto o No causal. Esta teoría postula que los TG al ser removidos rápidamente de la circulación generan HDL₂, que participa en el transporte reverso de colesterol, es decir lo transporta desde los tejidos periféricos al hígado y otros parénquimas, siendo removido de circulación. Aquellos individuos que no aclaran eficientemente los QM y/o Las VLDL del plasma disminuyen la formación de HDL₂, promoviendo la formación de HDL₃,

partícula menos eficiente en este transporte. Así los niveles de HDL₂ son un reflejo de la eficiencia del clearance de partículas ricas en TG.

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS.

Luego de diagnosticado el problema, se fijan metas u objetivos del tratamiento, según los niveles de lípidos iniciales y según los factores de riesgo cardiovascular asociados. Siendo la dieta la base del tratamiento de las dislipidemias, la American Heart Association ha recomendado una dieta básica, que es conveniente recordar. Esta consiste en reducir la ingesta de grasa a menos del 30% de las calorías totales, con menos del 10% de grasas saturadas y reducción de la ingesta de colesterol a menos de 300 mg/día. Los obesos deben además disminuir el consumo de calorías. En los pacientes dislipidémicos se recomienda una dieta en 2 etapas y supervisada. Luego de 3 meses de seguir adecuadamente la dieta fase I (que esencialmente es igual a la recomendación general pero indicada por un miembro entrenado del equipo de salud y supervisada) se toman nuevas muestras para determinar lípidos séricos. Si éstos no han descendido a las metas propuestas, se pasa a la etapa II, en la cual se disminuye el consumo de grasa saturada a 7% de las calorías totales y el colesterol a menos de 200 mg/día.

El ejercicio físico aeróbico ha surgido como una medida terapéutica no farmacológica fundamental en el manejo de las dislipidemias. Se ha observado que luego de un plan de ejercicio constante disminuyen los niveles de TG y colesterol y aumentan los de HDL.

Además disminuye la resistencia a insulina, la hipertensión arterial y ejerce positivos efectos psicológicos.

Sólo si las medidas anteriores no han logrado el objetivo propuesto y luego de analizar cuidadosamente los demás factores de riesgo cardiovascular debe recurrirse a drogas hipolipemiantes, las cuales no siempre son efectivas, tienen diversos efectos secundarios y son caras.

Los medicamentos más utilizados son:

1) Statinas (Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina): Drogas de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia por su extraordinaria eficacia en reducir el colesterol LDL, aunque en algunos casos aumenta levemente los niveles de triglicéridos. Una nueva droga, llamada Atorvastatina, tiene la ventaja de reducir levemente los niveles de triglicéridos. Su mecanismo de acción es inhibir la actividad de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, enzima limitante en la síntesis de colesterol. Se utiliza a dosis de entre 20 y 60 mg/día en una dosis que se recomienda administrar en la noche. Sus efectos colaterales son mialgias y miositis, que ocurren con baja frecuencia; también se ha informado de leucopenias y elevación de enzimas hepáticas. Su costo es muy elevado, lo que limita su utilización.

1) Colestiramina y colestipol: Son resinas de intercambio catiónico que secuestran sales biliares y colesterol en el lumen intestinal. La dosis promedio es de 8 g tres veces al día, con lo cual se reduce el colesterol en un 20 a 25%. Aumenta los niveles de triglicéridos. Los efectos colaterales son constipación, náuseas, vómitos, flatulencia y diarrea a

dosis mayores. Su costo es bastante elevado.

3) Acido Nicotínico: Esta droga inhibe la síntesis hepática de VLDL, con lo cual disminuyen los niveles de triglicéridos y colesterol unidos a VLDL en un 40% y los niveles de colesterol LDL en un 20%. Las dosis útiles son de alrededor de 3 g/día, pero debe partirse con 100 mg tres veces al día debido a que producen flushing, prurito e irritación ocular. El flushing puede evitarse con el uso de una aspirina diaria. Está contraindicada en los pacientes con enfermedades hepáticas y con úlcera péptica, además tienden a deteriorar la resistencia insulínica.

4) Acipimox: esta droga, aunque análogo del ácido nicotínico, no ejerce el efecto hiperglicemiante de éste por tener una vida media más larga. Su efecto, además de hipolipemiante, consiste en inhibir la lipólisis en el tejido graso y así disminuir los niveles de ácidos grasos libres, los cuales se piensa son determinantes en la resistencia a insulina existente en los pacientes obesos y diabéticos. Tanto el acipimox como el ácido nicotínico tienden a aumentar los niveles de HDL. Se recomiendan dosis de 250 mg dos o tres veces al día.

5) Fibratos (Clofibrato, Gemfibrozilo, Etofibrato, etc): Esencialmente reducen los niveles de triglicéridos en VLDL en un 30%, disminuye levemente el colesterol LDL, aumentan el tamaño de las LDL lo cual se ha observado las hace menos aterogénicas, y aumentan el colesterol HDL. El más activo es el Gemfibrozilo y el menos efectivo es el clofibrato. Sus efectos secundarios son la miositis, inducción de litiasis biliar y alteraciones de la función hepática. En

estudios prospectivos se ha visto que la droga disminuye la mortalidad por enfermedades cardiovasculares pero aumenta la incidencia de colelitiasis y la mortalidad por cáncer.

7) Probucol: Disminuye los niveles tanto de LDL como de HDL, sin efecto sobre las VLDL. Su efecto antioxidante ha despertado interés en su utilización para prevención de aterosclerosis. Sus efectos secundarios son diarrea, náuseas y dolor abdominal.

8) Aceites marinos: Ciertos aceites provenientes de pescados que habitan en aguas frías han sido ampliamente estudiados. Se sabe que contienen ácidos grasos altamente poliinsaturados, con el primer doble enlace el tercer carbono a partir del extremo metilo, por lo que reciben el nombre de omega-3. Son el ácido eicosapentaenoico (EPA, con 20 carbonos y 5 dobles enlaces) y docosahexaenoico (DHA, con 22 carbonos y 6 dobles enlaces). El EPA en dosis de 3 a 4 g/día disminuye considerablemente los niveles de triglicéridos y en menor medida los de colesterol, aumentando los de HDL. Además de su acción hipolipemiante reducen la adhesividad plaquetaria, aumentando el tiempo de sangría, disminuyen la presión arterial inhibiendo la respuesta vascular a sustancias presoras y tienen efecto antiinflamatorio. Todas estas propiedades los convierten en agentes potencialmente muy útiles para reducir la formación de placas de ateroma. Existen estudios epidemiológicos que apoyan esta hipótesis; los esquimales, que consumen gran cantidad de estos ácidos grasos rara vez desarrollan aterosclerosis y el consumo de pescado disminuye el riesgo de infarto. Los efectos indeseables son aumento de la glicemia en pacientes diabéticos por mayor

producción endógena de glucosa y el aumento del riesgo de hemorragias. Se necesitan nuevos estudios clínicos para confirmar su eficacia.

Recientemente se ha observado que el efecto protector cardiovascular de los aceites marinos se consigue con el consumo regular de pescado. En consecuencia, debe recomendarse la ingesta de pescado al menos dos veces a la semana y no es necesario indicar suplementos farmacológicos de aceites marinos, los cuales son de alto costo y mal tolerados.

Los resultados de diversos protocolos terapéuticos destinados a disminuir los niveles de colesterol para disminuir la mortalidad cardiovascular, han generado gran polémica. Existe consenso actualmente

de que la prevención primaria tiene escaso impacto en mortalidad general, en términos absolutos, a pesar de que indudablemente logra frenar el avance o prevenir el desarrollo de placas ateromatosas, lo cual tiene evidente impacto clínico. Por el contrario, existe sólida y convincente evidencia de que la prevención secundaria (tratamiento hipolipemiente en pacientes con patología vascular demostrada) es muy eficaz en disminuir la mortalidad cardiovascular y global, debido a que en este grupo la probabilidad de morir de un evento cardiovascular es cercano al 90%. Estos hechos obligan a buscar nuevas alternativas terapéuticas en prevención primaria, debido a que un alto número de pacientes debuta con muerte súbita, por lo cual no se alcanza a efectuar prevención secundaria.