

SIMPOSIO

Aterosclerosis*

I. INTRODUCCION

EDMUNDO ROJAS‡

De todas las enfermedades que afectan a las arterias, la aterosclerosis es sin duda la más común e importante; pero a la vez, es la más sujeta a controversias y la que ofrece más paradojas.¹ No en vano se la considera, junto con el cáncer, como uno de los dos problemas máximos a los que se enfrenta la ciencia médica de hoy.

El estar presente, en mayor o menor grado, en adultos aparentemente normales y que seña en ellos la causa principal de mortalidad, ya sea por infarto isquémico del miocardio o accidente vascular cerebral, contribuye al interés de la aterosclerosis y establece la necesidad de que el médico se mantenga informado de los incesantes progresos que se hacen en el conocimiento de esta enfermedad.

Este simposio se concreta a tres aspectos: el morfológico, particularmente en lo que concierne a las variantes anatomopatológicas de la aterosclerosis; la genética de las hiperlipidemias, en cuanto proporciona oportunidad para la prevención del padecimiento desde la niñez; y al tratamiento de las propias hiperlipidemias.

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 21 de febrero de 1979.

‡ Académico titular.

REFERENCIA

1. Crawford, I.: *Systemic pathology*: Londres, Churchill Livingstone. 1976, p. 123.

II. VARIANTES MORFOLOGICAS DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLEROTICA MAS COMUNES EN MEXICO

RAÚL CONTRERAS- RODRÍGUEZ*

En un trabajo previo,¹ intitulado *La faz cambiante de la medicina. Treinta años de patología cardiovascular*, y presentado ante esta docta Corporación, señalaba yo que: "El análisis comparativo de los estudios de patología permite definir el momento evolutivo de México: país en desarrollo, que aún soporta la carga de los estigmas propios de los países pobres o en desarrollo y ya empieza a enfrentar los problemas de los países opulentos o industrializados. No hemos terminado con el terrible fantasma de la

* Académico numerario. Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Juárez. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

cardiopatía reumática, que todavía afecta a una gran masa de habitantes en México, reviste gravedad mayor que la habitual en otros países y provoca la incapacidad de cuando menos uno por ciento de nuestra juventud,² cuando ya nos enfrentamos al creciente número de cardiopatías propias de los países desarrollados, como la isquémica, con complicaciones como la rotura cardíaca por infarto, que parecen presentar también caracteres singulares de gravedad en México".

El presente trabajo es una contribución al conocimiento de las características peculiares del creciente problema de la aterosclerosis en México, con el afán de que sirva para determinar y prevenir algunos factores etiológicos regionales, que permitan retrasar la evolución del proceso.

Material y métodos

El material de estudio estuvo constituido por dos lotes de casos:

Lote A. 4 331 autopsias consecutivas efectuadas en el Instituto Nacional de Cardiología, durante los primeros treinta años de su existencia, de 1944 a 1974.

Lote B. 5 444 autopsias consecutivas efectuadas en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Juárez, durante los veinte años de existencia de aquella, o sea de 1959 a 1979.

Mediante el análisis comparativo de esos dos lotes, se pueden determinar las características diferenciales de la aterosclerosis en un centro de concentración, en relación con un hospital general.

Los casos de cada lote se clasificaron en ocho principales cardiopatías: reumática, congénita, aterosclerosa, hipertensiva, endocárdica, pulmonar, sífilis y múltiple. Así se pudo determinar la frecuencia de la aterosclerosis en relación con las otras lesiones cardiovasculares.

En el grupo de aterosclerosis sólo se incluyeron los casos en los que esa lesión tenía categoría de enfermedad principal y se excluyeron las autopsias en que figuraba como lesión concomitante o como complicación de otras enfermedades, como la hipertensión y la diabetes. Este grupo se subdividió en subgrupos de casos, correspondientes a cada uno de los millares de autopsias. Se ha preferido el análisis comparativo de grupos de casos por millares, independientemente del tiempo en que se realizaron, porque el número de autopsias, en ambas instituciones, fue escaso en los primeros años y elevado en los últimos, lo que da como resultado grupos desiguales en número aunque iguales en el tiempo. Por otra parte, la separación en millares permite el cálculo de tasas de mortalidad y de frecuencia.

En cada uno de esos subgrupos se clasificaron los casos de aterosclerosis, de acuerdo con las normas de la Organización Mundial de la Salud,³ en infiltración o placa grasa, placa fibrosa, ateroma y lesiones

Cuadro 1. Autopsias del Instituto Nacional de Cardiología, clasificadas según los principales tipos de cardiopatías.

	Núm. casos	Por ciento
Reumática	1 894	47.35
Congénita	393	9.82
Aterosclerosa	390	9.75
Hipertensiva	318	7.95
Endocarditis	263	6.57
Cor pulmonale	211	5.27
Sífilis	158	3.95
Múltiple	78	1.95
Otras	295	7.37

complicadas por depósitos calcáreos, hemorragia, ulceración y trombosis. La extensión de la lesión se clasificó en tres grados: I, menos de 25 por ciento de la superficie interna del vaso afectado; II, entre 25 y 50 por ciento afectado; y III, más de 50 por ciento afectado.

Resultados

El cuadro 1 muestra las autopsias del Instituto Nacional de Cardiología, clasificadas según las principales tipos de cardiopatías. En ellas se observa que la cardiopatía reumática es, con mucho, la variedad más frecuente, con 1 894 casos, que representan casi la mitad de las autopsias, mientras que la cardiopatía aterosclerosa ocupa el tercer lugar, un poco por debajo de las cardiopatías congénitas, pero con una amplia diferencia en relación con la reumática, ya que se encontró en 390 autopsias, que corresponden a 9.75 por ciento de las autopsias efectuadas en el Instituto.

En el cuadro 2 se muestran las autopsias del Hos-

Cuadro 2. Autopsias del Hospital Juárez, S.S.A., clasificadas según los principales tipos de cardiopatías y los porcentajes de dichas cardiopatías entre sí y en relación con el número total de autopsias.

	Cardiopatías		General
	Núm. casos	Por ciento	Por ciento
Reumática	143	38.44	2.86
Aterosclerosa	102	27.42	2.04
Hipertensiva	56	15.05	1.12
Cor pulmonale	46	12.36	0.92
Múltiple	8	2.15	0.16
Congénita	5	1.34	0.10
Endocarditis	4	1.07	0.08
Sífilis	3	0.80	0.06
Otros	5	1.34	0.10

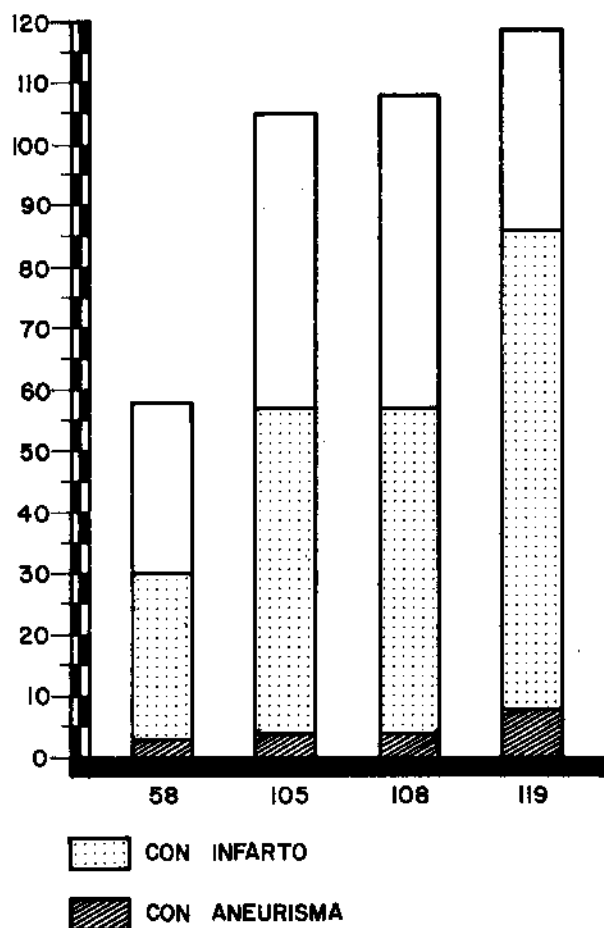


Fig. 1. Ateroesclerosis y sus complicaciones en cada grupo de mil autopsias del Instituto Nacional de Cardiología.

pital Juárez, clasificadas también según las principales variedades de cardiopatías y los porcentajes de dichas cardiopatías entre sí y en relación con el número total de autopsias. Se puede apreciar que las cardiopatías representan 7.44 por ciento del total de casos estudiados en ese hospital general y que, al igual que en el Instituto Nacional de Cardiología, la principal cardiopatía observada es la reumática, con una proporción ligeramente menor, o sea 143 casos, que representan 38.44 por ciento de las cardiopatías y 2.86 por ciento de las autopsias en general. La cardiopatía aterosclerosa ocupa el segundo lugar, con 102 autopsias, que corresponden a 27.42 por ciento de las cardiopatías y a 2.04 por ciento del total de los casos. En este lote, las cardiopatías congénitas están desplazadas hasta el sexto lugar, con cinco casos, que representan 1.34 por ciento de las cardiopatías y 0.10 por ciento de todo el lote.

En la figura 1 se presentan los casos de aterosclerosis y sus complicaciones, en cada grupo de 1 000

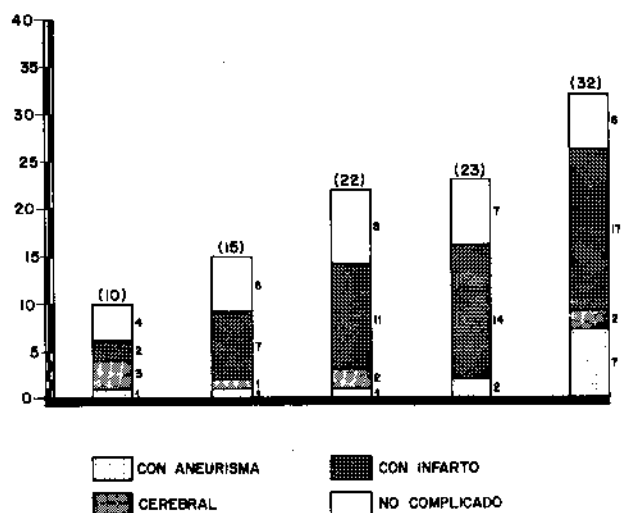


Fig. 2. Ateroesclerosis y sus complicaciones en cada grupo de mil autopsias del Hospital Juárez.

autopsias del Instituto Nacional de Cardiología. Se observa un progresivo aumento de la aterosclerosis en general y en particular de la coronaria, acompañada de infarto del miocardio, mientras que la aterosclerosis aórtica abdominal, causante de aneurisma, muestra un modesto incremento. Los accidentes vasculares cerebrales fueron tan escasos que no son registrables por la gráfica, a esta escala.

En la figura 2 se muestran los casos de aterosclerosis y sus complicaciones, por millar de autopsias del Hospital Juárez. Se observan hechos semejantes a los del Instituto: un notable y progresivo aumento de la aterosclerosis, principalmente de la coronaria acompañada de infarto y un aumento de la aterosclerosis aórtica abdominal con aneurisma, aumento que es moderado en los cuatro primeros grupos pero que es importante en el último, mientras que la aterosclerosis cerebral tiende a disminuir progresivamente.

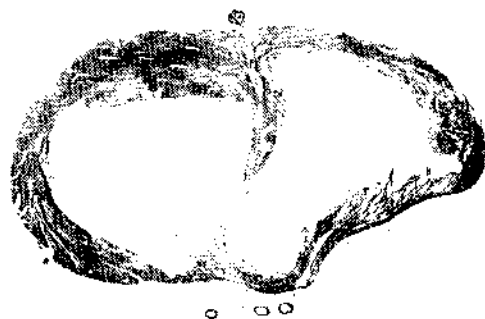
La figura 3 presenta el aspecto microscópico de una gran estenosis de una coronaria, debido a una placa de aterosclerosis constituida por tejido conectivo fibroso con pequeñas hemorragias, escasos precipitados cálcicos y numerosos cristales de colesterol que muestran su birrefringencia gracias a la luz polarizada. La figura 4 muestra un corte histológico transversal total del corazón. La coronaria descendente anterior izquierda, así como su rama septal, presentan trombosis oclusiva por aterosclerosis, lo que produjo infarto y adelgazamiento del tabique interventricular. En ocasiones las lesiones son tan intensas, que pueden demostrarse por radiografía simple del corazón y de los grandes vasos, como se observa en la figura 5.



Fig. 3. Corte microscópico de una coronaria con intensa aterosclerosis por una placa que muestra hemorragia y cristales birrefringentes de colesterol. Método de la hematoxilina y eosina y luz polarizada. 125 X.

La aterosclerosis y sus complicaciones muestran, como otras cardiopatías, caracteres peculiares en México: mientras en los dos primeros grupos de casos del Instituto solamente se observaron cinco roturas de la pared libre del corazón secundaria a infarto, según informe de Piccolo y col.,⁴ en los dos últimos grupos se han observado catorce casos, de los cuales seis fueron del tabique interventricular (fig. 6), según comunicación de Contreras y col.,⁵ lo que constituye una de las series más grandes, superada tan sólo por otras cuatro publicadas, la mayor de las cuales cuenta con nueve casos.⁶ Igualmente importantes son las frecuentes disfunción y rotura por infarto del músculo papilar de la mitral, observadas en 21 casos comunicados por Contreras.⁷ En el lote de infartos del miocardio del Hospital Juárez se observaron tres casos de rotura de corazón en los cuatro primeros millares y seis en el último, uno de los cuales fue del tabique interventricular.

En ambos lotes de autopsias, a la aterosclerosis



AM 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Fig. 4. Corte microscópico transversal total del corazón. La coronaria descendente anterior izquierda, así como su rama septal, presentan trombosis oclusiva por aterosclerosis, lo que produjo infarto y adelgazamiento del tabique interventricular.

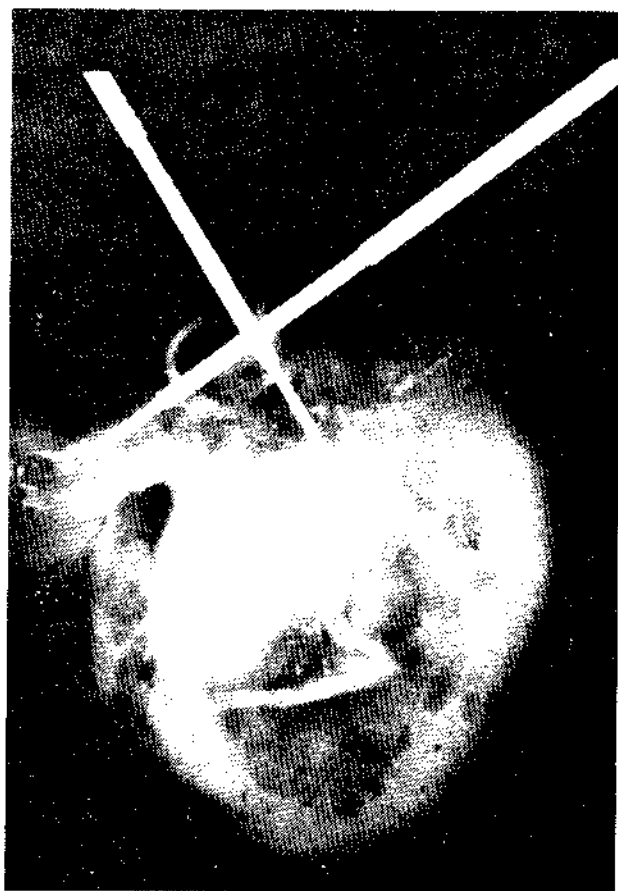


Fig. 5. Radiografía simple del corazón. En el trayecto de ambas coronarias se observan placas calcificadas de aterosclerosis.



Fig. 6. Rotura de tabique interventricular por infarto del miocardio.

coronaria sigue en orden de frecuencia la aórtica abdominal complicada con aneurisma. Esta variedad de aterosclerosis presenta un aumento creciente en ambos grupos de casos, pero el incremento es más notable en el del Hospital Juárez.

En el lote de autopsias del Instituto Nacional de Cardiología, los casos en los que la aterosclerosis cerebral fue la enfermedad principal son tan escasos, que, como ya se indicaba, no se registran en la figura 2. En cambio, en el lote del Hospital Juárez, muestran disminución progresiva del primero al tercer millar de autopsias, desaparecen en el cuarto y se encuentran algunos en el quinto.

En México son raros los casos de aterosclerosis intensa que afecte a territorios arteriales, como el caso de la mujer china cuyas radiografías postmortem mostraron notable aterosclerosis, aorto-coronaria, (fig. 5), renal, carotídea y aun de vasos uterinos.

Se desconoce la verdadera frecuencia de las formas leves o iniciales de la aterosclerosis, tales como la infiltración grasienta o lipoidea, la placa fibrosa y aun el ateroma, ya que se consiguen en numerosas autopsias, debido a que no constituyen la enfermedad principal y todavía no tienen expresión clínica, porque

no producen isquemia, ya que no disminuyen la luz arterial, debido a que son elásticas.

Discusión

No es posible determinar con precisión las variantes morfológicas más comunes de la enfermedad aterosclerótica en México, debido a que en extensas zonas del país aún no se hacen autopsias y en otras, solamente se efectúan selectivamente las de los casos interesantes. Pretender que lo que se observa en un hospital es lo que ocurre en todo el país es caer en el sofisma de tomar la parte por el todo. En el presente trabajo se estudian comparativamente las características de la aterosclerosis en un centro de concentración, el Instituto Nacional de Cardiología, y en un hospital general, el Hospital Juárez, ambos localizados en la ciudad de México.

En ambos lotes de autopsias, la cardiopatía reumática ocupa predominantemente el primer lugar, pero mientras que en los casos del Hospital Juárez, con características de hospital general, la aterosclerosis tiene el segundo lugar de frecuencia, en el Instituto Nacional de Cardiología desciende al tercer lugar, antecedida por las cardiopatías congénitas. Probablemente esto se deba al gran avance en los medios de diagnóstico de las malformaciones cardíacas, tales como la cinecardiografía, la fonomecanocardiografía y la ecografía, así como a los progresos increíbles de la cirugía de este tipo de cardiopatías, medios diagnósticos y procedimientos quirúrgicos, con los que sólo se puede contar en institutos especializados, que atraen a gran número de estos pacientes.

La distribución de casos de aterosclerosis por millares de autopsias demuestra un notable y progresivo aumento de casos, así como de sus complicaciones, lo que confirma la observación de Chávez:² "En el campo clínico, un franco aumento, que ha sido de 28.3 que teníamos en 1940, al 40.3 que vemos ahora, y que aun llega a 53 por ciento en el lote con enfermos con holgura económica. Este aumento en el padecimiento es cercano al 50 por ciento. Por la importancia estadística y por las edades más tempranas en que está apareciendo, es muy sugestivo que se trate de un aumento real y no ficticio; pero el dato está muy lejos de ser una prueba concluyente de desarrollo, al contrastar la aparición y el rápido aumento de lesiones propias de los países opulentos o industrializados."

En ambos casos, el territorio arterial más frecuentemente afectado fue el de las coronarias cardíacas y la forma más común, la complicada, ya sea por calcificación o por trombosis, que causó necrosis isquémica o infarto del miocardio. Así como las cardiopatías reumáticas y congénitas tienen características peculiares en México, también la aterosclerótica muestra perfiles especiales, tales como la progresivamente

frecuente rotura del corazón, en particular del tabique interventricular y de los músculos papilares mitrales, en los últimos millares de casos, en ambos lotes de autopsias.

La preocupación por enfrentar este problema creciente la demuestran los métodos morfodinámicos de la circulación coronaria ideados por Contreras y Soni⁸ para revelar estenosis, oclusiones y anastomosis en ese territorio arterial, más evidentemente que con los tradicionales procedimientos de inyecciones estáticas de sustancias radiopacas y plásticas y los morfológicos topográficos que en ese material hicieron Contreras y Costero,⁹ base de la nueva clasificación de infartos de Sodi Pallares, Anselmi, Contreras y Medrano.¹⁰ Las investigaciones vectocardiográficas de Cabrera,¹¹ y los esfuerzos quirúrgicos de Quijano,¹² que fue el primero que reseco un aneurisma del miocardio secundario a infarto y de Benavides,¹³ el primero que en nuestro país construyó un puente aortocoronario.

Contrasta el elevado número de casos de aterosclerosis coronaria, que muestra una alarmante tendencia a aumentar, tanto en cantidad como en gravedad, con el escaso y aun decreciente número de casos de aterosclerosis cerebral. Esta notable diferencia probablemente tiene dos explicaciones: por una parte, el efecto del cambio de alimentación debido a la mejoría económica general y, por otra parte, la captación de pacientes por centros neurológicos creados en los últimos años. En un estudio de la Organización Mundial de la Salud¹³ sobre japoneses residentes en San Francisco, se observó que quienes continuaban con sus costumbres alimentarias nativas, mostraban predominio de aterosclerosis y hemorragias cerebrales, al igual de lo que ocurre en Japón; mientras que quienes habían adoptado la alimentación norteamericana, presentaban más frecuentemente lesiones coronarias e infarto del miocardio, al igual que la predominancia presentada por los norteamericanos. En el proyecto de patología geográfica de la aterosclerosis,¹⁴ basado en 23 000 autopsias efectuadas en 14 países, se concluyó que las condiciones ambientales determinan la gravedad de la aterosclerosis en una población, a pesar de la amplia variación entre las arterias de cada persona y de que la susceptibilidad de cada arteria parece ser independiente de la de las otras.

Se desconoce la verdadera frecuencia y localización de las formas leves o iniciales de la aterosclerosis, porque no se consignan en numerosas autopsias debido a que no constituyen la enfermedad principal, y más aún, no tienen expresión clínica. Sería interesante hacer una investigación para conocer con certeza la localización y evolución de las lesiones ateroscleróticas iniciales, así como las condiciones ambientales y orgánicas que determinan sus características.

REFERENCIAS

1. Contreras, R.: *La faz cambiante de la medicina. Treinta años de patología cardiovascular*. GAC. MÉD. MÉX. 111: 63, 1976.
2. Chávez, I.: *La aterosclerosis en México*. Symposium Internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. México, Ed. Interamericana. 1959, p. 21.
3. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación de las lesiones ateroscleróticas*. Informe Técnico No. 143. Ginebra. 1958, p. 4.
4. Piccolo, E.; De Micheli, A.; Cocco, F.; Contreras, R.; Monroy, G. y Mendoza, F.: *Contribución al estudio de la ruptura cardíaca por infarto del miocardio*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 30: 749, 1960.
5. Contreras, R.; Medrano, G. A.; Fishleder, B.; Gorodesky, M. y Salazar, E.: *Ruptura del tabique interventricular por infarto del miocardio*. VIII Congreso Nacional de Cardiología. Guadalajara. 1973.
6. Sahebjan, H.: *Myocardial infarction and cardiac rupture: analysis of 37 cases and brief review of the literature*. South. Med. J. 62: 1058, 1969.
7. Contreras, R.: *La patología de los músculos papilares cardíacos*. X Congreso Nacional de Cardiología. México. 1977.
8. Contreras, R. y Soni, J.: *Estudio morfodinámico de la circulación coronaria. Revisión de la metodología y comunicación de un nuevo método*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 40: 293, 1973.
9. Contreras, R. y Costero, I.: *Localización de los infartos del miocardio en cortes topográficos del corazón*. Symposium Internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. México, Ed. Interamericana. 1959, p. 69.
10. Sodi-Pallares, D.; Anselmi, G.; Contreras, R. y Medrano, G. A.: *Proceso de activación y correlación anatómica en cortes seriados, como base de una clasificación de los infartos*. Symposium Internacional sobre Aterosclerosis y Enfermedad Coronaria. México, Ed. Interamericana. 1959, p. 189.
11. Aceves, S.: *Contribuciones de México a la cardiología. Breve síntesis de la historia de la cardiología mexicana*. Libro conmemorativo del Primer Centenario. México, Academia Nacional de Medicina. 1964, vol. 2, p. 535.
12. Lenégre, J.: *Una epidemia de nuestro tiempo: las enfermedades isquémicas*. Salud Mundial. Organización Mundial de la Salud. 1970, p. 3.
13. McGill, H. C. y col.: *General findings of the International Atherosclerosis Project*. Lab. Invest. 18: 498, 1968.

III. ASPECTOS GENÉTICOS

SALVADOR ARMENDARES*

Desde hace tiempo se conoce la participación de los factores genéticos en la etiología de la aterosclerosis.¹⁻⁷ Si bien todos los autores, al estudiar la aterosclerosis y su relación con la enfermedad coronaria, se refieren a la participación de la herencia como un

* Académico numerario. Subjefe de los Servicios de Investigación. Jefatura de Enseñanza e Investigación. Subdirección General Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 3. Clasificación de las enfermedades genéticas.

1. Monogénicas o mendelianas "simples"
2. Cromosómicas
3. Poligénicas

importante factor etiológico, el conocimiento del modo en que actúan esos factores es reciente.

Las enfermedades genéticas pueden clasificarse en: monogénicas o mendelianas, cromosómicas y poligénicas (cuadro 3). Las enfermedades monogénicas son frecuentes como entidades individuales, aunque como grupo son relativamente comunes⁸ (cuadro 4). Tampoco las aberraciones cromosómicas son comunes; la misma naturaleza de esas anomalías las hace poco propicias para explicar la genética de la aterosclerosis. Las más frecuentes, las poligénicas o multifactoriales, son aquellas en que en su etiología interactúan múltiples genes y gran variedad de agentes ambientales.

La aterosclerosis ha existido por miles de años,⁹ pero no fue sino hasta poco después de la Segunda Guerra Mundial que se llevaron al cabo estudios prospectivos para determinar cuáles eran los factores que contribuían al desarrollo de la enfermedad coronaria aterosclerótica.¹⁰⁻¹⁷ Se les llamó "factores de riesgo" e incluían el aumento de lípidos en el plasma, la hipertensión, la diabetes y el hábito de fumar cigarrillos. Otros factores "de riesgo", predisponentes pero menos significantes, también han sido mencionados, como la obesidad, la falta de ejercicio y el stress emocional.

Cuadro 4. Frecuencia de algunas enfermedades monogénicas.

Autosómicas recesivas	
Mucoviscidosis	1/2 000
Anemia de células en hoz	1/500 (negros)
Enfermedad de Tay-Sachs	1/3 500 (judíos)
Recesivas ligadas al cromosoma X	
Distrofia muscular tipo	
Duchenne	1/5 200
Hemofilia	1/10 000
Autosómicas dominantes	
Hipercolesterolemia familiar	1/200
Neurofibromatosis	1/3 000
Acondroplasia	1/37 000

Tomado de: Melmann, W. J., *Genetic medicine*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 265: 134, 1976.

Cuadro 5. Hiperlipidemias hereditarias (monogénicas)

1. Hipercolesterolemia familiar
2. Hiperlipidemia combinada familiar
3. Hipertrigliceridemia familiar

Los resultados de muchos de esos estudios prospectivos muestran una clara relación entre los niveles séricos elevados del colesterol (más de 200 mg./dl.) y un mayor riesgo de padecer enfermedad de las arterias coronarias.¹⁴

El colesterol plasmático es transportado por diferentes tipos de partículas de lipoproteínas. Desde hace años se ha apreciado¹⁸ una correlación directa entre la concentración de colesterol total y de colesterol transportado en las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LBD), con aumento en el riesgo de tener enfermedad coronaria. Sin embargo, en circunstancias normales, aproximadamente 20 por ciento del colesterol plasmático es transportado por partículas de lipoproteínas de alta densidad (LAD).¹⁹ Estudios efectuados en diferentes poblaciones han sugerido una correlación negativa entre los niveles de LAD y la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias.²⁰

Otros lípidos del plasma que se han correlacionado con enfermedad coronaria son los triglicéridos, que se encuentran principalmente en las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD).

El primer estudio en el que se reconocía una asociación entre la dieta, la hipercolesterolemia y la enfermedad prematura de las arterias coronarias, fue publicado en 1916 y la evidencia actual de esa asociación proviene de tres tipos de estudios: comparación entre diferentes culturas, en poblaciones emigrantes y en animales.²⁰ Todos esos estudios proporcionan fuerte evidencia en el sentido de que la cantidad ingerida de colesterol y de ácidos grasos saturados tienen influencia en el desarrollo del proceso aterosclerótico, aunque otros factores también pueden contribuir.

En general se denomina hiperlipidemia al aumento de los niveles plasmáticos del colesterol y de los triglicéridos. De acuerdo con su etiología, las hiperlipidemias se clasifican en secundarias y primarias (monogénicas o familiares). En las hiperlipidemias secundarias intervienen muchos factores etiológicos y la participación genética es del tipo poligénico o multifactorial.

Para los propósitos de esta revisión es importante discutir extensamente las hiperlipidemias primarias (monogénicas), las que se denominan de manera general como hiperlipidemias familiares. Se han identificado tres genes que determinan tres tipos hereditarios de hiperlipidemias (cuadro 5).

Cuadro 6. Niveles de lípidos en el plasma.

	Colesterol	Triglicéridos	Colesterol y triglicéridos
Hipercolesterolemia familiar	↑	N	
Hiperlipidemia combinada familiar	↑	↑	↑
Hipertrigliceridemia familiar	N	↑	

A esas tres condiciones se les conoce como: hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia combinada familiar e hipertrigliceridemia familiar. Son sin duda de las más comunes de las enfermedades hereditarias y afectan de 0.5 al 1 por ciento de los individuos de la población general^{19,21} (cuadro 4). A pesar de ser tan frecuentes, estas tres entidades no explican 40 ó 50 por ciento de las muertes que ocurren en los Estados Unidos de Norteamérica, por ejemplo, debidas a la aterosclerosis. Sin embargo, en el subgrupo de individuos de la población con enfermedad prematura de las arterias coronarias, una gran proporción padece alguna de esas hiperlipidemias monogénicas. Se ha dicho que alguna de las tres hiperlipidemias familiares está presente en aproximadamente 50 por ciento de los individuos que han tenido su primer infarto del miocardio antes de los 50 años de edad.²¹⁻²⁴

Las tres hiperlipidemias familiares se heredan como autosómicas dominantes. Los estudios familiares han mostrado que 50 por ciento de los parientes de primer grado del caso índice están afectados.²⁰ En la hipercolesterolemia familiar la penetrancia es completa a todas las edades, mientras que en la hiperlipidemia combinada familiar y en la hipertrigliceridemia familiar, la penetrancia es relativamente baja antes de los 25 años de edad pero prácticamente completa después de esa edad. En la hipercolesterolemia familiar, los individuos afectados muestran una elevada concentración del colesterol en el plasma (200 a 450 mg./dl.) y niveles normales de triglicéridos plasmáticos.

En los individuos con hiperlipidemia combinada familiar se hallan elevados los niveles plasmáticos del colesterol, o de los triglicéridos o de ambos. La concentración plasmática de colesterol es semejante a la encontrada en la hipercolesterolemia familiar y la de triglicéridos se encuentra entre 200 y 500 mg./dl. En la hipertrigliceridemia familiar los individuos afectados tienen niveles de triglicéridos entre 200 y 500 mg./dl.²¹

Las manifestaciones clínicas son muy semejantes en las tres hiperlipidemias genéticas. Las tres predisponen al individuo afectado a desarrollar enfermedad

de las arterias coronarias en la cuarta, quinta o sexta décadas de la vida. En un grupo de familias con hipercolesterolemia familiar, el promedio de edad en que se presentó el primer ataque cardíaco entre los hombres con colesterol normal fue de 67 años, mientras que en los hombres hipercolesterolémicos fue de 42 años.²⁵ Muchos de los individuos con hipercolesterolemia familiar presentan signos de acumulación de colesterol en la piel y tendones y aproximadamente la mitad de ellos muestran xantomas tendinosos en la tercera o cuarta décadas de la vida.¹⁹

Por tratarse de enfermedades autosómicas dominantes, la mayor parte de los individuos afectados de alguna de las tres hiperlipidemias genéticas son heterocigóticos. Sin embargo, como el gen es tan frecuente en la población general, no es raro encontrar individuos homocigóticos. El criterio para diagnosticar a los homocigóticos para la hipercolesterolemia familiar es encontrar muy elevado el colesterol plasmático, prácticamente sin elevación del nivel de triglicéridos; la concentración del colesterol plasmático es del doble de la encontrada en los individuos heterocigóticos de la misma familia. Los niveles de colesterol plasmático de esos individuos homocigóticos son de 500 a 1 000 mg./dl.

Las manifestaciones clínicas de los individuos homocigóticos con hipercolesterolemia familiar son la exageración de las manifestaciones clínicas encontradas en los individuos heterocigóticos. La enfermedad se manifiesta en la primera o segunda décadas de la vida y la isquemia cardíaca es muy grave, los xantomas son muy extensos y no solamente localizados en los tendones. En un grupo de diez niños homocigóticos con hipercolesterolemia familiar, seis tuvieron enfermedad cardíaca coronaria y nueve de los diez presentaron xantomas en la primera década de la vida.^{19,26}

Actualmente se conoce cuál es el defecto bioquímico fundamental de la hipercolesterolemia familiar.²⁷ Los estudios efectuados en cultivo de tejido de fibroblastos de la piel de individuos con hipercolesterolemia familiar han revelado que el metabolismo de las LBD es anormal. En los fibroblastos normales, las LBD se unen con gran afinidad a un receptor saturable que se localiza en la membrana celular; las

LBD penetran a la célula y son degradadas, junto con el éster del colesterol, en los lisosomas. Esa es la forma en que las LBD y el colesterol son transferidos al interior de la célula. Con tal de mantener el colesterol celular a niveles homeostáticos, la célula responde de tres maneras: a) disminuyendo la producción de colesterol endógeno, suprimiendo la actividad enzimática de la biosíntesis del colesterol; b) aumentando la esterificación del colesterol celular, al través de la activación de una enzima esterificadora del colesterol; y c) reduciendo la actividad de los receptores de las LBD, con lo que disminuye el ingreso de esas partículas a la célula. Los fibroblastos de los pacientes homocigóticos con hipercolesterolemia familiar muestran, ya sea disminución o ausencia de receptores de LBD o, de acuerdo con datos recientes, son incapaces de introducir las LBD a la célula cuando aquellas se han unido al receptor.²⁸ Esa incapacidad de las LBD de penetrar normalmente en los fibroblastos, y quizás a otras células del organismo, puede dar lugar a disminución del catabolismo de las LBD, a aumento de la síntesis celular del colesterol, o a ambos fenómenos. Estos factores pueden explicar los elevados niveles de LBD en el plasma y la aterosclerosis en la hipercolesterolemia familiar. La disminución de la actividad de los receptores de LBD puede también explicar de manera similar el fenotipo de los individuos heterocigotos para esa enfermedad. Los defectos bioquímicos básicos de las otras dos hiperlipidemias familiares —la hiperlipidemia combinada y la hipertrigliceridemia— no son conocidos en la actualidad.²⁹

El diagnóstico preciso de una de las tres hiperlipidemias familiares depende de la historia familiar y de los niveles de lípidos en el plasma que se encuentran en los miembros de esa familia. El diagnóstico puede establecerse si se encuentran elevados ciertos lípidos específicos del plasma.²¹ En el futuro será posible diagnosticar la hipercolesterolemia familiar, estableciendo la actividad de los receptores de las LBD en los fibroblastos y quizás en los linfocitos.²⁹

Las determinaciones de lípidos en el plasma no son ideales ni confiables para establecer el diagnóstico en la infancia de las hiperlipidemias familiares, por varias razones: 1. En la hiperlipidemia combinada familiar y en la hipertrigliceridemia familiar, en las que las concentraciones de lípidos se elevan al aumentar la edad, es decir, tienen "penetrancia retardada", no es posible saber si un niño con niveles normales, procedente de una familia sospechosa, no ha heredado la enfermedad. En estos casos es necesario repetir las determinaciones de lípidos en plasma en diferentes ocasiones, con intervalos de varios años. 2. Los niveles de lípidos en el plasma de niños normales son afectados por las dietas que contienen exceso de grasas saturadas y de colesterol. En algunos niños, aun las dietas con moderado exceso de colesterol pueden

eleva la concentración de este en el plasma y con dietas con mayor contenido de colesterol, los niveles pueden elevarse a 500 ó 600 mg./dl. en niños normales.³⁰ Asimismo, la obesidad en la adolescencia puede a menudo ser causa de elevación excesiva de los triglicéridos plasmáticos. Es por lo anterior que los niveles de lípidos en plasma deben ser interpretados en función de la dieta y del peso corporal. Si un niño con peso normal para su estatura y con dieta con contenido en grasa adecuado es hiperlipidémico, debe sospecharse que existe un componente genético importante responsable de la hiperlipidemia. 3. Algunos niños con hiperlipidemia familiar responden al tratamiento con una dieta adecuada, disminuyendo la tasa de lípidos plasmáticos. Un niño con hiperlipidemia hereditaria al cual se le proporciona una dieta adecuada, puede tener niveles de lípidos en plasma sólo ligeramente elevados o aun dentro de los niveles elevados, considerados normales.

La edad en que debe intentarse establecer el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar es otro problema al que se enfrenta el pediatra. Se dice que el trastorno presenta penetrancia completa en individuos menores de 25 años, por lo que es en la población en edad pediátrica en la que deben efectuarse los estudios.²¹ Sin embargo, se ha topado con muchos problemas cuando se ha pretendido efectuar la detección temprana de la enfermedad en niños pequeños. Los estudios que han intentado correlacionar la elevación del colesterol total o del colesterol unido a las LBD en sangre del cordón umbilical de recién nacidos con hipercolesterolemia familiar, han sido descorazonadores,^{31, 35} ya que las falsas positivas han sido diez o veinte veces mayores que las positivas verdaderas y también se han encontrado falsas negativas. Actualmente, se considera que el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar no puede hacerse mediante el estudio de la sangre del cordón umbilical.²⁹

No ha sido precisada la edad exacta en la cual se puede establecer el diagnóstico, basándose en los niveles del colesterol en el suero. En las primeras semanas de la vida, el colesterol total del suero y el colesterol unido a las LBD aumentan aproximadamente dos veces, por lo que indudablemente no es éste el mejor momento para predecir la existencia de una eventual hipercolesterolemia.³⁶ Además, los niveles del colesterol sérico en los niños normales en los primeros meses de la vida son tan dependientes del tipo de leche que ingieren, que los niveles "normales" tendrían que establecerse en cada grupo de edad y para cada tipo de leche.^{37, 38} Sólo entonces sería posible detectar a los individuos con hipercolesterolemia. Todas esas consideraciones sugieren que la mejor edad para hacer el diagnóstico correcto de hipercolesterolemia familiar es al año o a los dos años, cuando el niño ya está consumiendo una dieta promedio bien establecida. En opinión de algunos autores,²⁰ es aceptable esperar esa edad para hacer el

diagnóstico definitivo, aunque se haya sospechado desde el periodo neonatal, ya que piensan que no es necesaria una modificación especial de la dieta antes del primero o segundo año, de la vida.

La pregunta que se antoja plantear es: ¿Qué individuos deben ser estudiados o "tamizados" para la hiperlipidemia familiar? Breslow piensa, de acuerdo con la American Heart Association, que no todos los niños deben ser estudiados.²⁰ La historia familiar debe ser una guía y los médicos deben estudiar las familias en las que haya antecedentes de un ataque cardíaco antes de los 60 años de edad, en alguno de los parientes cercanos.

En este tipo de familias los progenitores deben ser estudiados primero, ya que siendo una enfermedad autosómica dominante, si los progenitores no están afectados, en general el hijo tampoco lo estará. Si se sospecha hiperlipidemia combinada familiar o hipertrigliceridemia familiar y los niveles de lípidos en el niño son normales, se recomienda repetir las determinaciones a intervalos de tres a cinco años.

Es importante mencionar que los pediatras y los nutriólogos son a menudo interrogados sobre el tipo y la cantidad de lípidos que debe contener la dieta de un lactante o de un niño. Ese interés es motivado por la alta incidencia de la enfermedad de las arterias coronarias en la población y por la creencia de que la dieta es un factor desencadenante de la aterosclerosis.⁴⁰ Como la aterosclerosis en ocasiones se encuentra bien avanzada en la tercera década de la vida, la prevención primaria verdadera de la enfermedad es un problema pediátrico y debe iniciarse en la infancia.^{41, 42}

Se ha calculado que en algunas poblaciones, de 40 a 50 por ciento de las muertes son debidas a la aterosclerosis y sus complicaciones.²⁰ La mayoría de los individuos con aterosclerosis sintomática o maniifiesta tienen 65 años de edad o más.⁴³ Pero hay otros individuos en la población general que presentan aterosclerosis sintomática a edad mucho menor. Se ha establecido que 3 por ciento de las mujeres y 10 por ciento de los hombres tendrán algún trastorno de las arterias coronarias antes de los 55 años de edad.⁴³ Una gran proporción de los individuos que constituyen este grupo están predispuestos a padecer aterosclerosis, debido a factores metabólicos o genéticos, como las formas hereditarias de las hiperlipidemias.^{21, 24}

REFERENCIAS

- Adlersberg, D.; Parest, A. D. y Baos, E. P.: *Genetics of atherosclerosis*. J.A.M.A. 141: 246, 1949.
- Gertler, M. M. y White, P. D.: *Coronary heart disease in young adults*. Cambridge. Harvard University Press. 1954.
- Russek, H. I. y Zohman, B. L.: *Relative significance of heredity, diet and occupational stress in coronary heart disease of young adults*. Amer. J. Med. Sci. 235: 266, 1958.
- Adlersberg, D. y Schaefer, L. E.: *The interplay of heredity and environment in the regulation of circulating lipids and in atherogenesis*. Amer. J. Med. 26: 1, 1959.
- Shanoff, H. M.; Little, A.; Murphy, E. A. y Ryker, H. E.: *Studies of male survivors of myocardial infarction due to "essential" atherosclerosis. I. Characteristics of the patients*. J. Canad. Med. Ass. 84: 519, 1961.
- Rose, G.: *Familial patterns in ischaemic heart disease*. Brit. J. Prev. Soc. Med. 18: 75, 1964.
- Slack, J. y Evans, K. A.: *The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease*. J. Med. Genet. 3: 239, 1966.
- McKusick, V. A.: *Mendelian inheritance in man*. 3a. ed. Baltimore. Johns Hopkins Press. 1971.
- Shattock, S. G.: *A report upon the pathological condition of the aorta of King Menephtah, traditionally regarded as the Pharaoh of the Exodus*. Proc. Roy. Soc. Med. 2: 122, 1908.
- Doyle, J. T.: *Risk factors in coronary heart disease*. N. Y. State J. Med. 63: 1317, 1963.
- Paul, O.; Lepper, M. H. y Phelan, W. H.: *A longitudinal study of coronary heart disease*. Circulation 28: 20, 1963.
- Chapman, J. M. y Massey, F. J.: *The interrelationship of serum cholesterol, hypertension, body weight and risk of coronary heart diseases. Results of the first ten years follow-up in the Los Angeles Heart Study*. J. Chron. Dis. 17: 933, 1964.
- Epstein, F. H.; Ostrander, L. D. Jr. y Johnson, B. C.: *Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community, Tecumseh, Michigan*. Ann. Intern. Med. 62: 1170, 1965.
- Stramler, J.: *Preventive cardiology*. Nueva York. Grune & Stratton. 1957.
- Keys, A.; Taylor, H. L. y Blackburn, H.: *Mortality and coronary heart disease among men studied for twenty-three years*. Arch. Intern. Med. 128: 201, 1971.
- Cassel, J. C.: *Summary of major findings of the Evans County cardiovascular studies*. Arch. Intern. Med. 128: 887, 1971.
- Dawles, T. R.; Kannel, W. B. y McNamara, P. M.: *The prediction of coronary heart disease*. Trans. Assoc. Life Ins. Med. Dir. Am. 47: 70, 1971.
- Kannel, W. B.; Castelli, W. P. y Gordon, T.: *Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease*. Ann. Intern. Med. 74: 1, 1971.
- Fredrickson, D. S. y Levy, R. I.: *Familial hyperlipoproteinemia*. En: *The metabolic basis of inherited disease*. Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B. y Fredrickson, D. S. (Eds.) Nueva York. McGraw Hill Publishing Co. 1972, p. 545.
- Breslow, J. L.: *Pediatric aspects of hyperlipidemia*. Pediatrics 62: 510, 1978.
- Goldstein, J. L.; Hazzard, W. R. y Schrott, H. G.: *Hyperlipidemia in coronary heart disease*. J. Clin. Invest. 52: 1533, 1973.
- Heinle, R. A.; Levy, R. I. y Fredrickson, D. S.: *Lipid and carbohydrate abnormalities in patients with angiographically documented coronary artery disease*. Amer. J. Cardiol. 24: 178, 1969.
- Tamir, R. I.; Bojanower, Y. y Levitow, O.: *Serum lipids and lipoproteins in children from families with early coronary heart disease*. Arch. Dis. Childh. 47: 808, 1972.
- Glueck, C. J.; Fallat, R. W. y Tsang, R.: *Hyperlipidemia in progeny of parents*. Amer. J. Dis. Child. 127: 71, 1974.
- Stone, N. J.; Levy, R. I.; Fredrickson, D. S. y Verter, J.: *Coronary artery disease on 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia*. Circulation 49: 479, 1974.

26. Levy, R. I.; Fredrickson, D. S. y Shulman, R.: *Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia*. Ann. Intern. Med. 77: 267, 1972.
27. Goldstein, J. L. y Brown, M. S.: *The LDL pathway and its relation to atherosclerosis*. Ann. Rev. Biochem. 48: 897, 1977.
28. Brown, M. S. y Goldstein, J. L.: *Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of a receptor-bound density lipoprotein*. Cell 9: 683, 1976.
29. Ho, Y. K.; Brown, M. S.; Bilheimer, D. W. y Goldstein, J. L.: *Regulation of low density lipoprotein receptor activity in freshly isolated human lymphocytes*. J. Clin. Invest. 58: 1465, 1976.
30. Dekaban, A. S.: *Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet*. Arch. Neurol. 15: 177, 1966.
31. Glueck, C. J.; Heckman, F. y Schoenfeld, M.: *Neonatal familial type II hyperlipoproteinemia: cord blood cholesterol in 1800 births*. Metabolism 20: 597, 1971.
32. Darmady, J. M.; Fosbrooke, A. S. y Lloyd, J. K.: *Prospective study of serum cholesterol levels during first year of life*. Brit. Med. J. 7: 685, 1972.
33. Goldstein, J. L.; Albers, J. J. y Schrott, H. G.: *Plasma lipid levels and coronary heart disease in adult relatives of newborns with normal and elevated cord blood lipids*. Amer. J. Hum. Genet. 26: 727, 1974.
34. Ose, L.: *LDL and total cholesterol in cord-blood screening for familial hypercholesterolemia*. Lancet 2: 615, 1975.
35. Andersen, G. E. y Friis-Hansen, B.: *Neonatal diagnosis of familial type II hyperlipoproteinemia*. Pediatrics 57: 214, 1976.
36. Fredrickson, D. S. y Breslow, J. L.: *Primary hyperlipoproteinemia in infants*. Ann. Rev. Med. 24: 315, 1973.
37. Gaolwin, A. y Pomerance, J.: *Serum cholesterol studies in infants*. Arch. Pediatr. 79: 58, 1962.
38. Sweeney, M. J.; Etteldorf, J. N. y Dobbins, W. T.: *Dietary fat and concentrations of lipid in the serum during the first six to eight weeks of life*. Pediatrics 27: 765, 1961.
39. Fomon, S. y Bartels, D. J.: *Concentration of cholesterol in serum of infants in relation to diet*. Amer. J. Dis. Child. 99: 27, 1960.
40. Keys, A.: *Coronary heart disease in seven countries*. Circulation 41 (Supl. 1): 1, 1970.
41. Enos, W. F.; Holmes, R. H. y Beyer, J.: *Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea*. J.A.M.A. 152: 1090, 1953.
42. McNamara, J. T.; Molot, M. A. y Stremple, J. F.: *Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam*. J.A.M.A. 216: 1185, 1971.
43. *Arteriosclerosis: A report by the National Heart and Lung Institute Task Force on Arteriosclerosis*. Publication (NIH) 72, 219. US Dept. of Health, Education and Welfare. 1971. vol. 1 y 2.

IV. TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS

HORACIO VIDRIO*

La elevación anormal de lípidos en sangre constituye, junto con la hipertensión arterial, el tabaquismo,

* Académico numerario. Instituto Miles de Terapéutica Experimental.

la obesidad y los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, un factor de riesgo en las complicaciones de la aterosclerosis. Estudios epidemiológicos prospectivos, como el ya clásico realizado en la población de Framingham, demuestran sin lugar a dudas la relación entre el riesgo de cardiopatía isquémica y las concentraciones séricas de colesterol. La relación entre este riesgo y los niveles de triglicéridos parece ser menos clara. La corrección de la hiperlipidemia deriva su importancia de estos hechos epidemiológicos, aunque no existe en la actualidad evidencia directa de que la disminución de los niveles de lipoproteínas influya en la incidencia, curso o gravedad de las complicaciones cardíacas, cerebrales, renales o vasculares de la aterosclerosis.

Para ser efectivo, el tratamiento de las hiperlipidemias debe instituirse en forma racional, para lo cual es indispensable conocer el tipo de anomalía a la que se está enfrentando. Las diversas grasas (colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y ácidos grasos libres) circulan en la sangre formando complejos solubles con proteínas. Estas lipoproteínas pueden diferenciarse, entre otras características, por su densidad y se han clasificado en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad. Existe además una forma intermedia de lipoproteína, cuya densidad se encuentra entre la muy baja y la baja y que sólo aparece en algunos casos de hiperlipidemia. Las lipoproteínas derivan metabólicamente unas de otras y poseen diverso grado de aterogenicidad, según su composición. La proporción de triglicéridos, que es de aproximadamente 90 por ciento en los quilomicrones, disminuye a medida que aumenta la densidad de las lipoproteínas, mientras que la proporción de colesterol es máxima en las lipoproteínas de baja densidad y mínima en los quilomicrones.

La hiperlipoproteinemia se han clasificado según el tipo de lipoproteína que se encuentre aumentado. Así, en la hiperlipoproteinemia tipo I hay aumento de quilomicrones; en la tipo II, de lipoproteínas de baja densidad; en la tipo III, de lipoproteína intermedia y en las tipos IV y V, de lipoproteínas de muy baja densidad, que en esta última se acompaña de aumento de quilomicrones. Aunque las diversas hiperlipoproteinemias cursan con manifestaciones clínicas de mayor o menor gravedad (xantomas de diversos tipos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis), y por lo tanto todas requieren tratamiento, sólo la hiperlipoproteinemia tipo II constituye un factor de riesgo indudable en el proceso aterosclerótico.

Como se ha mencionado anteriormente, es necesario diagnosticar el tipo de hiperlipoproteinemia, ya que las diversas anomalías responden de manera distinta a la dieta y a los fármacos hipolipidémicos.

Una vez establecido el diagnóstico, debe intentarse el tratamiento dietético, que en algunos casos es el único posible y en otros, es capaz de corregir por sí

solo la anormalidad.

Las hiperlipoproteinemias tipo I se tratan exclusivamente con una dieta pobre en grasas, puesto que el aumento de quilomicrones, que les es característico, depende de una mayor formación de estos elementos en la pared intestinal a partir de lípidos exógenos, y no existen trastornos en la síntesis hepática ni en la eliminación periférica de las lipoproteínas. En la hiperlipoproteinemia tipo II la dieta será restringida en colesterol y en grasas saturadas, ya que al disminuir el aporte exógeno de colesterol, se acelera el catabolismo de las lipoproteínas de baja densidad, ricas en este elemento. En las hiperlipoproteinemias tipos III, IV y V se restringirán los carbohidratos y las calorías, con el objeto de influir sobre la síntesis hepática de lipoproteínas y de normalizar el peso corporal, que frecuentemente está aumentado, lo que es indispensable para corregir la hiperlipoproteinemia.

El tratamiento farmacológico de las hiperlipidemias debe emplearse sólo cuando el manejo dietético no corrija completamente la hiperlipoproteinemia o cuando por falta de cooperación del paciente, no pueda aplicarse satisfactoriamente. Aun así, los fármacos deben prescribirse además de la dieta y no ser considerados como substitutos de la misma. Las drogas más útiles en el tratamiento de las hiperlipidemias son la colestiramina, el clofibrato y el ácido nicotínico. Sus características y aplicaciones serán descritas a continuación.

La colestiramina es la sal insoluble de una resina de intercambio aniónico. Capta ácidos biliares en el intestino, impidiendo su reabsorción. Los niveles disminuidos de ácidos biliares aumentan la velocidad de conversión hepática de colesterol a ácidos biliares. Por este mecanismo, la colestiramina aumenta la eliminación de lipoproteínas de baja densidad. Esta resina es la droga de elección en la hiperlipoproteinemia tipo II, en la que, aplicada junto con medidas dietéticas, suele reducir los niveles de lipoproteínas de baja densidad en 25 a 35 por ciento. No es de utilidad en las hiperlipoproteinemias tipos III, IV y V, a las que puede agravar, por aumentar las lipoproteínas de muy baja densidad. En vista de que no se absorbe del tubo digestivo, la colestiramina produce pocos efectos colaterales, siendo los más frecuentes náusea y constipación por las grandes dosis que se deben ingerir. Por interferir con la absorción de las grasas y las vitaminas liposolubles, puede producir esteatorrea y deficiencia de las vitaminas A, D y K, así como de ácido fólico. Por ser una resina de intercambio aniónico, puede adsorber otras drogas suministradas simultáneamente e interferir con su absorción. Este fenómeno se ha observado con tiazidas, extractos tiroideos, digitálicos, fierro, fenilbutazona, diversos antibióticos, barbitúricos y warfarina. La dosis media diaria de colestiramina en adultos es de 16 a 24 g. por vía bucal.

El clofibrato es un ácido graso substituido cuyo efecto principal es el de reducir los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad. Aunque se han descrito múltiples acciones de la droga, tales como inhibición de la liberación de lipoproteínas, interferencia con la unión de ácidos grasos libres a albúmina, aumento en la excreción de esteroides fecales, inhibición de la síntesis de colesterol y triglicéridos y aumento en la eliminación de lipoproteínas de muy baja densidad, no se sabe cual o cuales de ellas son las responsables de su efecto hipolipemiente. El clofibrato es la droga de elección en la hiperlipoproteinemia tipo III y, aunque generalmente es útil en las hiperlipoproteinemias tipos IV y V, puede en estos casos elevar en forma recíproca las lipoproteínas de baja densidad. Además de sus efectos sobre los lípidos, el fármaco disminuye los niveles de fibrinógeno en el suero y la adhesividad de las plaquetas, lo cual ha llevado a atribuir a estas acciones parte de su posible efecto benéfico en pacientes con cardiopatía isquémica. El clofibrato produce trastornos gastrointestinales diversos, sobre todo al principio del tratamiento y puede aumentar los niveles de transaminasas, aunque no se ha observado disfunción hepática clara. Más raramente puede provocar miositis, que afecta a los músculos esquelético y cardíaco y que cursa con elevación de la creatina-fosfoquinasa. Existe evidencia de que la droga puede aumentar la incidencia de enfermedades vasculares periféricas, embolia pulmonar, tromboflebitis, angina de pecho, arritmias y coleditiasis, y de que puede producir efectos feminizantes. Por último, el clofibrato desplaza a otras drogas ácidas de su unión a proteínas, y por sus efectos sobre la coagulación, puede aumentar los efectos de los anticoagulantes. La dosis media diaria de clofibrato en adultos es de 1 a 2 g.

El ácido nicotínico, usado a dosis considerablemente mayores que sus requerimientos diarios como vitamina, disminuye la síntesis hepática de lipoproteínas, tanto de baja como de muy baja densidad. Por lo tanto, puede usarse en el tratamiento de todas las hiperlipoproteinemias con excepción de las de tipo I, aunque su utilidad real se ve limitada por la incidencia y naturaleza de efectos colaterales que produce. Debe reservarse para el tratamiento de pacientes con alto riesgo o que no puedan manejarse con otras drogas. El ácido nicotínico produce con frecuencia enrojecimiento facial, prurito, parestias e irritación gastrointestinal, así como trastornos más serios, como activación de úlcera péptica, intolerancia a la glucosa, hiperuricemia y disfunción hepática. Los efectos metabólicos son especialmente limitantes en pacientes con hiperlipoproteinemias tipos III, IV y V, en los que frecuentemente se encuentran hiperglicemia e hiperuricemia. La droga puede aumentar la incidencia de fibrilación ventricular y de otras arritmias en sujetos con cardiopatía isquémica. El nicotinato de aluminio es una preparación dise-

ñada para disminuir la irritación gastrointestinal que produce el ácido nicotínico libre. Esta formulación parece no disminuir la irritación y en cambio aumenta la incidencia de trastornos hepáticos, por lo que su uso no es recomendable. La dosis media diaria de ácido nicotínico en adultos es de 2 a 6 g.

Además de las arriba descritas, existen otras drogas hipolipidélicas, la mayoría de las cuales son capaces de disminuir las lipoproteínas de baja densidad y por lo tanto se han usado en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias tipo II. Algunos agentes, como la resina de intercambio aniónico colestipol y el antituberculoso ácido paraaminosalicílico, no han sido evaluados en forma adecuada como para definir su sitio en la terapéutica. Otros, como el antibiótico no absorbible neomicina, el estimulante catebólico d-tiroxina, los estrógenos y algunos progestágenos traen consigo riesgos reales o potenciales más serios que los conocidos para las drogas convencionales. Por último, el β -sitosterol, análogo del colesterol, presenta problemas de sabor y presentación física, que limitan su aceptación por los pacientes. Mientras la efectividad y el perfil de efectos colaterales de estos fármacos no hayan quedado establecidos, su uso deberá reservarse a casos de intolerancia o falta de respuesta a las drogas de primera elección.

V. CONCLUSIONES

EDMUNDO ROJAS

Como hemos visto, la cardiopatía aterosclerosa es de hecho, después de la enfermedad reumática, la lesión más frecuente en el material de autopsias del Instituto Nacional de Cardiología y del Hospital Juárez, haciendo caso omiso de las cardiopatías congénitas, de las que hay concentración en el hospital especializado.

Como lesiones peculiares se han descrito la aterosclerosis coronaria complicada por calcificación y trombosis y la ruptura del miocardio infartado, sobre todo del tabique interventricular y de los músculos papilares mitrales.

Esta desintegración de la estructura arterial nor-

mal, que en algunos casos puede llegar hasta la formación de trabéculas óseas y de médula hematopoyética, se inicia con una alteración de la barrera endotelial, que permite el paso de sustancias circulantes a la subíntima y la adhesión de plaquetas a la superficie. Como consecuencia de estos fenómenos, proliferan las células musculares lisas de la capa media, se depositan sustancias amorfas, fibras colágenas y elásticas, así como lípidos, que se localizan dentro y fuera de las células.

Aunque se ha descrito una gran variedad de alteraciones metabólicas de los lípidos en la aterosclerosis, muchos de éstas sólo se asocian circunstancialmente al proceso patológico. Las causas desencadenantes de la proliferación de las células musculares lisas pueden ser el daño endotelial y la acción de mutágenos. Además de esta multiplicación celular, la modificación del papel de los receptores específicos de las proteínas de baja densidad, así como de la pérdida de la regulación de dichos receptores, permiten explicar gran parte de las alteraciones morfológicas, metabólicas, epidemiológicas y genéticas de la aterosclerosis.

En las hiperlipidemias secundarias, la participación genética es de tipo poligénico o multifactorial. Las enfermedades monogénicas más frecuentes son, sin duda, los tres tipos de hiperlipidemias familiares, las cuales se heredan con carácter autosómico dominante. En una de ellas, la hipercolesterolemia familiar, se conoce actualmente el defecto bioquímico fundamental. La prevención de las hiperlipidemias familiares constituye un problema de índole pediátrica.

En cuanto al tratamiento se concluye que: 1. Las dietas adecuadas pueden hacer descender cualquier tipo de hiperlipidemia. 2. El tratamiento farmacológico es coadyuvante. 3. La colestiramina se considera como tratamiento de elección, cuando hay aumento de lipoproteínas de baja densidad. En las intermedias o de muy baja densidad, se prefiere actualmente el clofibrato. 4. El ácido nicotínico produce efectos indeseables y mayores aún, la neomicina, la dextrotiroxina y la noretindrona. 5. No se ha demostrado que el abatimiento logrado en los niveles de lipoproteínas circulantes tenga que ver con el curso y la gravedad de las complicaciones de la enfermedad aterosclerótica.