

Conceptos actuales sobre colesterol y su importancia en la clínica

JUAN CARLOS SIENRA-PEREZ
CARLOS POSADAS-ROMERO

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen una de las principales causas de muerte en nuestro país y, de éstas, la cardiopatía coronaria aterosclerosa (CAE) ocupa el primer lugar. El avance impresionante de la ciencia médica, particularmente durante los últimos treinta años, ha permitido esclarecer muchos de los eventos que conducen a las alteraciones de la pared arterial que constituyen el sustrato anatómico de la aterosclerosis y sus complicaciones, como la CAE y la enfermedad vascular periférica.

El surgimiento de la teoría de los lípidos como un modelo fisiopatogénico de la aterosclerosis y las evidencias obtenidas en estudios de tipo genético, epidemiológico y en el animal de laboratorio, de que la elevación del colesterol sanguíneo tiene una asociación directa y causal con el desarrollo de aterosclerosis, han sido fundamentales. Por otra parte, la comprobación de que la disminución de los niveles de colesterol mediante dieta y medicamentos se traducen en un decremento en la frecuencia de CAE, han confirmado dicha asociación.^{1,2}

En la población urbana de nuestro país, se ha encontrado que la aterosclerosis coronaria es un problema de salud importante. Estudios de autopsia realizados en sujetos fallecidos en forma accidental en la ciudad de México,³ han demostrado la presencia de grados variables de aterosclerosis en las arterias coronarias a edades tan tempranas como los 20 años. Esto probablemente se deba a un cambio importante en la dieta de este tipo de población en la cual se ha observado un incremento alarmante en la ingesta de colesterol total y grasas saturadas.⁴ Además, encuestas realizadas en algunos segmentos de nuestra población han señalado que la prevalencia de hipercolesterolemia es ya de consideración en la actualidad.

Por estas razones, se considera importante que el médico conozca los aspectos fundamentales de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia. En este trabajo, se hace una revisión breve sobre el metabolismo de los lípidos, se revisan algunas evidencias que ligan al colesterol con el proceso de la arterosclerosis, se exponen los criterios actuales de diagnóstico de hipercolesterolemia y finalmente se dan lineamientos generales en relación al tratamiento dietético y farmacológico.

Ambos autores. Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez." Secretaría de Salud.

Metabolismo de los lípidos

Los lípidos sanguíneos son sustancias relativamente insolubles que son transportadas en la sangre unidas a proteínas, constituyendo partículas más grandes llamadas lipoproteínas. Estas son estructuras esféricas con una porción central formada por lípidos hidrofóbicos, básicamente triglicéridos y ésteres de colesterol. Alrededor del núcleo de la lipoproteína se encuentra una capa de lípidos polares, principalmente fosfolípidos y colesterol no esterificado o libre. También en la superficie de la lipoproteína, se encuentran proteínas específicas, las apoproteínas, que se unen a los lípidos polares mediante uniones no covalentes. (Fig. 1). Estas apoproteínas tienen funciones específicas, que confieren características particulares a cada uno de los distintos tipos de lipoproteínas. En el Cuadro I se muestran las características de las principales lipoproteínas plasmáticas. Deliberadamente hemos mantenido las abreviaturas utilizadas en el idioma inglés, puesto que toda la literatura sobre el tema utiliza esta terminología.

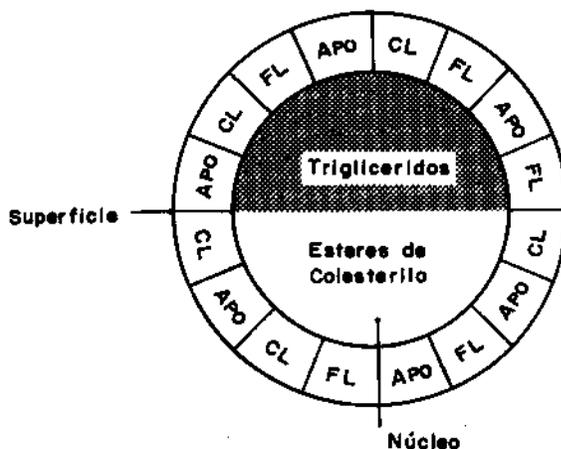


Fig. 1. Representación esquemática de una lipoproteína plasmática. CL: colesterol libre. Apo: apoproteínas de la superficie. FL: fosfolípidos.

Cuadro I

Clasificación y características de las lipoproteínas plasmáticas

Tipo	Apolipoproteínas principales	Lípidos predominantes en el "núcleo"	Origen	Función	Movilidad electroforética
Quilomicrones	B 48, C. E.	Triglicéridos	Intestino	Transporte de triglicéridos de la dieta	No migran
VLDL	B 100, C.E.	Triglicéridos	Hígado	Transporte de triglic. endógenos y pequeñas cantidades de colesterol	Prebeta
Remanentes (IDL)	B 100, C.E.	Triglicéridos	Catabolismo de VLDL	Paso intermedio en la formación de LDL	Beta
LDL	B 100	Esteres de colesterol	Catabolismo de IDL	Transporte de ésteres de colesterol de origen intravascular y hepático	
HDL	A-I, A-II	Esteres de colesterol	Intestino, hígado, metabolismo intravascular.	Transporte inverso del colesterol de origen periférico	Alfa

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. IDL: lipoproteínas de densidad intermedia. LDL: lipoproteínas de baja densidad. HDL: lipoproteínas de alta densidad.

En el metabolismo de los lípidos existen dos vías principales: la que se refiere a la degradación de los quilomicrones ingeridos en la dieta (vía exógena) y la que cataboliza a las lipoproteínas sintetizadas en el hígado (vía endógena). A continuación se describe cada una de ellas.

Vía exógena del metabolismo de los lípidos. (Fig. 2)

Diariamente ingerimos grasas que son degradadas por acción de las enzimas hasta ácidos grasos y colesterol libre. Dentro de las células de la pared intestinal, los ácidos grasos son reesterificados para formar triglicéridos y ésteres de colesterol. Estos se unen a la apoproteína B48, algunas apoproteínas A, fosfolípidos y colesterol libre para formar los quilomicrones, partículas grandes hasta de una micra de diámetro. Los quilomicrones son transportados por vía linfática a través del conducto torácico hasta la sangre. Durante su paso por la linfa y la sangre, adquieren otras apoproteínas, de los grupos A y C, cedidas a los quilomicrones por las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los quilomicrones son degradados por la enzima lipasa de las lipoproteínas (LPL), presente en las células endoteliales de los capilares sanguíneos del tejido adiposo y musculoesquelético, principalmente. La LPL produce hidrólisis del quilomión, con lo cual se libera la mayor parte de los triglicéridos del núcleo, dando origen a una partícula más pequeña llamada remanente del quilomión. Los remanentes se unen a receptores hepáticos específicos. Dentro de los hepatocitos termina la degradación de estas partículas. Los triglicéridos son almacenados o bien son reutilizados en la síntesis de nuevas lipoproteínas. El colesterol es incorporado a otras lipoproteínas sintetizadas por el hígado y puede también utilizarse en la formación de ácidos biliares o ser excretado sin cambios en la bilis.

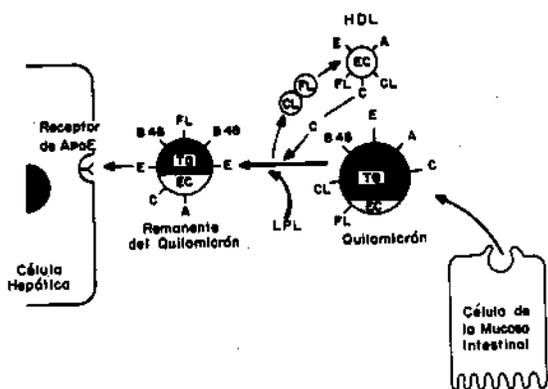


Fig. 2. Vía exógena del metabolismo de los lípidos. TG: triglicéridos. EC: ésteres de colesterol. LPL: lipasa de las lipoproteínas. CL: colesterol libre. FL: fosfolípidos. A, E, C y B48: apoproteínas A, E, C y B48. HDL: lipoproteínas de alta densidad.

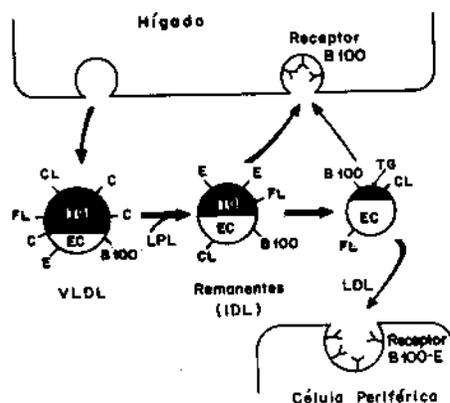


Fig. 3. Vía endógena del metabolismo de los lípidos. TG: triglicéridos. EC: ésteres de colesterol. VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. IDL: lipoproteínas de densidad intermedia. LDL: lipoproteínas de baja densidad. LPL: lipasa de las lipoproteínas. CL: colesterol libre. FL: fosfolípidos. C, E, B100: apoproteínas C, E, B100.

Vía endógena. (Fig. 3)

En el hígado se sintetizan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), a partir de triglicéridos plasmáticos. Las VLDL son partículas de aproximadamente 300 a 800 Å y sus principales apoproteínas son la B100 y apoproteínas de los grupos C y E. En la circulación, las VLDL son degradadas por la LPL, al igual que ocurre con los quilomicrones, lo que conduce a la formación de los remanentes de VLDL, también conocidos como lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Estas son de menor tamaño (250 a 300 Å) y pueden seguir dos caminos metabólicos: una pequeña parte es captada directamente por receptores hepáticos específicos, los receptores B100-E, que se describen más adelante. La mayor parte de los remanentes de VLDL es transformada en la circulación a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estas son partículas más pequeñas, con muy bajo contenido de triglicéridos, que están constituidas principalmente por ésteres de colesterol, fosfolípidos y apoproteína B100. Las LDL contienen del 70 al 80 por ciento del colesterol circulante, y su función principal es transportar este compuesto a todos los tejidos. Estas lipoproteínas son removidas de la circulación por receptores específicos presentes en prácticamente todas las células del organismo y en mayor cantidad en el hígado. El receptor de LDL es una glucoproteína de cadena única constituida por 839 aminoácidos⁵ que reconoce a las lipoproteínas que contienen apoproteína B100 y la forma activa de la apoproteína E (LDL e IDL). (Fig. 3). Unidas al receptor, estas lipoproteínas son transportadas al interior de la célula, donde sus constituyentes son separados. En los diferentes tejidos, el colesterol es utilizado en la síntesis de membranas celulares, vitaminas y hormonas esteroideas. Una vez que la célula ha cubierto sus necesidades de colesterol, se produce una

disminución en la síntesis de receptores de LDL y se inhibe la acción de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMGCo-A), enzima que constituye el paso limitante en la biosíntesis intracelular de colesterol, con objeto de impedir la acumulación masiva de colesterol dentro de la célula.

Por otra parte, las LDL también pueden ser depuradas por células del sistema retículo endotelial, principalmente macrófagos. Este mecanismo, normalmente secundario, es el más importante en sujetos con hipercolesterolemia familiar, en quienes existe disminución (forma heterocigota) o ausencia (forma homocigota) de receptores de LDL.⁶

Metabolismo de las HDL y transporte inverso del colesterol. (Fig. 4)

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son secretadas principalmente por el hígado en forma de delgadas partículas discoidales con pequeñas cantidades de apoproteínas A1 y E. Por acción de la enzima lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT), se produce la esterificación del colesterol libre circulante, derivado del catabolismo de otras lipoproteínas o de las células periféricas. Este se deposita en la superficie de las HDL, dando lugar a su transformación en partículas esféricas, que también son catabolizadas en el hígado. De esta manera, el colesterol que no es utilizado por la célula puede ser transportado nuevamente al hígado para ser excretado en la bilis. (Fig.4). Se ha postulado que esta función de las HDL para favorecer la depuración de colesterol, pudiera ser el mecanismo por el cual se ejerce su papel protector, ampliamente demostrado en estudios epidemiológicos.⁷

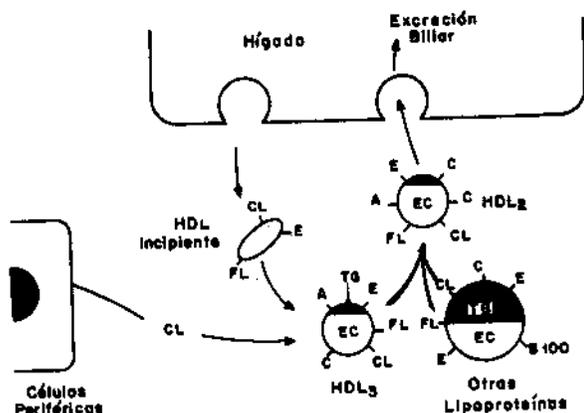


Fig. 4. Metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y transporte inverso del colesterol. LCAT: lecitin-colesterol-aciltransferasa. TG: triglicéridos. EC: ésteres de colesterol. CL: colesterol libre. FL: fosfolípidos. A, E, C, B100: apoproteínas A, E, C, B100.

Hipercolesterolemia y aterosclerosis

En la actualidad existen evidencias muy sólidas sobre la asociación de los niveles altos de colesterol, particularmente de LDL, y el desarrollo de aterosclerosis.

A partir del trabajo pionero de Anitschkow en 1913, en el que se encontró que una dieta alta en colesterol producía hipercolesterolemia y aterosclerosis aórtica y coronaria en conejos, diversos estudios en animales han confirmado que la ingestión elevada de colesterol y grasas saturadas favorece el desarrollo de hipercolesterolemia y aterosclerosis acelerada.⁸

En humanos, múltiples estudios epidemiológicos prospectivos realizados en diferentes grupos étnicos y socioeconómicos y en diversas áreas geográficas, han encontrado una relación directa entre los niveles de colesterol sanguíneo y el riesgo de aterosclerosis coronaria. Entre éstos, destaca el de Framingham,⁹ con más de 30 años de seguimiento, y el estudio "MRFIT" (siglas de Multiple Risk Factor Intervention Trial), que incluyó a una población de más de 350 000 hombres con edades de 35 a 57 años.¹⁰ Este último demostró que el riesgo de CAE aumenta en forma geométrica conforme se incrementan los niveles de colesterol, de tal modo que el riesgo de muerte por enfermedad coronaria es 4 veces mayor en sujetos con colesterol sérico de 300 mg/dl.

En el trabajo de Oslo,¹¹ estudio prospectivo que analizó hallazgos de autopsia, se encontró una correlación lineal entre los niveles de colesterol de los sujetos en vida y la severidad de la aterosclerosis, expresada como el porcentaje de la íntima de las arterias coronarias cubierta con lesiones ateromatosas levantadas. El informe de la Organización Mundial de la Salud en el que se incluyen datos de 38 países,¹² señala que en las naciones con un alto consumo de colesterol y grasas saturadas en la dieta y, consecuentemente, con niveles medios más altos de colesterol sanguíneo, la incidencia de CAE es mayor.

Los estudios genéticos también han dado apoyo a la relación de colesterol y aterosclerosis. La hipercolesterolemia familiar, trastorno genético que constituye un modelo natural de elevación del colesterol sanguíneo, se caracteriza por el desarrollo de aterosclerosis acelerada en ausencia de otros factores de riesgo.⁶ Los pacientes con la forma homocigota de esta enfermedad, con frecuencia tienen niveles de colesterol de 800 mg/dl o más, y pueden presentar infarto del miocardio en los primeros años de la vida, por lo que suelen morir alrededor de la tercera década. Las autopsias de estos casos han demostrado la presencia de aterosclerosis muy extensa en todo el árbol arterial.

Además de la elevación del colesterol total, el incremento en los niveles de LDL y/o de apoproteína B también se ha correlacionado con un mayor riesgo de CAE, lo cual ha sido demostrado en diversos estudios experimentales y epidemiológicos.¹³ Por el contrario, como

se mencionó previamente, las HDL y su principal apoproteína, la A1, guardan una correlación inversa con el riesgo de aterogénesis y CAE.¹⁴

Definición de hipercolesterolemia

En la actualidad, se define a la hipercolesterolemia como aquel valor de colesterol sérico que se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de aterogénesis y CAE.¹⁵ Se considera que la cifra ideal de colesterol sérico debe ser menor de 200 mg/dl. Entre 200 y 239 mg/dl se define como un colesterol límite alto, y una cifra mayor de 240 mg/dl es de hipercolesterolemia franca. Estos valores se aplican a sujetos mayores de 20 años y corresponden a concentraciones de LDL menores de 130 mg/dl para sujetos con colesterol ideal, de 130 a 159 mg/dl para aquéllos con colesterol "límite" y de 160 mg/dl o más para los que tienen hipercolesterolemia. (Cuadro II). En niños y adolescentes, se considera que existe hipercolesterolemia cuando el sujeto tiene un valor de colesterol sérico mayor a la percentila 95 para la edad y el sexo correspondiente.

Es importante recalcar que antes de clasificar a un sujeto como hipercolesterolémico, deben hacerse dos determinaciones de colesterol con intervalo de cuando menos una semana, ya que existen variaciones normales en los niveles de colesterol sanguíneo hasta de 18 mg/dl para el colesterol total, y de 15 mg/dl para el colesterol de las LDL.¹⁵ Deben señalarse algunos aspectos en relación a la medición del colesterol. Si bien la determinación del colesterol total no requiere de ayuno, para una cuantificación completa de lípidos y lipoproteínas es importante que el sujeto esté en un ayuno de cuando menos 12 horas, ya que de no hacerlo así pueden encontrarse quilomicrones que dan elevaciones espúreas de los triglicéridos y disminución del colesterol de las HDL. Se recomienda que el sujeto permanezca en posición sedente de 15 a 20 minutos antes de tomar la muestra,¹⁶ y que se libere la ligadura del brazo antes de extraer la sangre.

Cuadro II

Clasificación de sujetos de acuerdo a niveles de colesterol

Colesterol total (mg/dl)	C- LDL (mg/dl)	Definición
< 200	< 130	Valor ideal
200-239	130-159	Valor "fronterizo"
> 240	> 160	Hipercolesterolemia

Tomado de la referencia 15

Tipos de hipercolesterolemia

Existen diversas causas de hipercolesterolemia. Esta anomalía de los lípidos puede presentarse en forma aislada o asociada a hipertrigliceridemia. Por otra parte, existe también hipertrigliceridemia aislada, cuya discusión queda fuera del objetivo de esta presentación. Para una revisión de estos temas, referimos al lector a un artículo reciente.¹⁷

El Cuadro III muestra la clasificación de los tipos de elevación de colesterol.

La hipercolesterolemia familiar es uno de los defectos genéticos más comunes. La forma heterocigota tiene una frecuencia de 1 en 500 individuos y se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante. El defecto está dado por una actividad disminuida de los receptores de LDL, que puede deberse a un menor número o a una función deficiente, o a ambos. Los homocigotos carecen totalmente de receptores, por lo que frecuentemente presentan cifras de colesterol sérico de 800 mg/dl o más. Clínicamente presentan depósitos de lípidos denominados xantomas, cuyas localizaciones más comunes son los tendones extensores de las manos, rodillas y el tendón de Aquiles. También pueden presentar xantelasma en párpados, acumulación subcutánea de lípidos que da coloración amarillenta, o arco corneal. Estos pacientes suelen tener infarto del miocardio (IM) en las primeras dos décadas de la vida y rara

Cuadro III

Tipos de hipercolesterolemia

Primarias	Colesterol	Triglicéridos
1. Hipercolesterolemia familiar:		
Homocigoto.	↑↑↑↑	N
Heterocigoto.	↑↑	N
2. Hiperlipidemia familiar combinada		
	↑	↑
3. Disbetalipoproteinemia familiar.		
	↑	↑
4. Hipercolesterolemia "poligénica"		
	↑	N
Secundarias		
1. Hipotiroidismo	↑	N ó ↑
2. Enfermedad hepática obstructiva	↑	N ó ↑
3. Síndrome nefrótico	↑	N
4. Mieloma múltiple o disglobulinemia	↑	N
5. Progestágenos y esteroides anabólicos.	↑	N ó ↑

vez sobreviven después de los 30 años. La forma heterocigota se caracteriza por elevaciones de colesterol de alrededor de 400 mg/dl y el cuadro clínico es similar, pero de menor gravedad. El 85 por ciento de estos pacientes presentan IM antes de los 60 años.

La hiperlipidemia familiar combinada es un trastorno frecuente. En población general, se observa un caso por cada 300 individuos. Su etiología no ha sido precisada. Se caracteriza porque en una misma familia puede haber distintas anomalías lipoproteicas. Una tercera parte de los familiares tienen elevación aislada de colesterol, otra, aumento de triglicéridos únicamente, y en el tercio restante se observan aumentos de ambos lípidos. El patrón de herencia posiblemente sea autosómico dominante. Los niveles de colesterol suelen ser más bajos que los observados en la hipercolesterolemia familiar y rara vez exceden los 300-350 mg/dl. Habitualmente no se presentan xantomas. Este tipo de hipercolesterolemia se observa frecuentemente en sobrevivientes de IM, tanto en los E.U.¹⁸ como en México.¹⁹

La disbetalipoproteinemia familiar es un padecimiento causado por una anomalía de la apoproteína E. Aunque el defecto genético es muy común (uno de cada 100 individuos), su presentación clínica es bastante rara, ya que se requiere un padecimiento asociado, como la diabetes mellitus o el hipotiroidismo u otra alteración en el metabolismo de los lípidos para expresarse clínicamente. Se caracteriza por aumento de los remanentes de las VLDL, lo cual explica la elevación tanto de colesterol como de triglicéridos. La electroforesis de lipoproteínas muestra una banda beta ancha, que corresponde a los remanentes. En la actualidad, el diagnóstico definitivo se establece identificando las alteraciones de la apoproteína E. Estos pacientes presentan xantomas planos en pliegues de las manos, muy característicos de esta enfermedad, y xantomas tuberosos, nódulos rosados o amarillentos localizados más frecuentemente en superficies extensoras como codos y rodillas.

Con mucho, la forma más frecuente de hipercolesterolemia es la poligénica o multifactorial. Esta constituye alrededor del 85 por ciento de todos los casos de hipercolesterolemia. Existen evidencias de que factores ambientales, como la dieta, favorecen la elevación del colesterol en los individuos con susceptibilidad genética. Una dieta rica en colesterol y grasas saturadas es capaz de elevar el colesterol sanguíneo por regulación a la baja de los receptores hepáticos de LDL.²⁰ Por otra parte, se ha postulado que algunos de estos pacientes pudieran tener disminución en el número de receptores de LDL, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar, aunque en un grado menor. Estos individuos suelen tener cifras de colesterol entre 240 y 325 mg/dl y habitualmente no presentan xantomas ni xantelasma.

Con el objeto de identificar causas secundarias de hipercolesterolemia, es conveniente que el estudio del

paciente incluya una revisión clínica cuidadosa y los exámenes de laboratorio pertinentes, que permitan descartar otros padecimientos que pueden producir elevación del colesterol. (Cuadro III)

Tratamiento de la hipercolesterolemia

El objetivo inmediato del tratamiento de la hipercolesterolemia es la disminución del colesterol sérico. A largo plazo, esto se traducirá en la mejoría o desaparición de los xantomas y en una disminución de las complicaciones de la aterosclerosis, como ha sido demostrado en estudios prospectivos.²¹

La reducción del colesterol puede lograrse mediante dieta. Algunos casos de hipercolesterolemia moderada pueden tratarse exclusivamente con dieta, con lo cual se obtienen cifras deseables de colesterol. Sólo en aquellos pacientes en quienes después de un período de dieta bien llevada no se haya logrado una cifra adecuada de colesterol, estará indicado agregar fármacos hipocolesterolemiantes. La excepción la constituyen los pacientes con hipercolesterolemia familiar, en quienes los niveles de colesterol obligan a dar medicamentos junto con la terapia dietaria desde el principio del tratamiento.

La prescripción de la dieta tiene dos objetivos fundamentales: ajustar las calorías de manera que el paciente tenga su peso ideal y disminuir el contenido de colesterol y grasas saturadas. Entre los alimentos ricos en estos compuestos se encuentran la yema de huevo, el camarón, las vísceras, los embutidos, el chicharrón, las carnes grasosas, la mantequilla, los quesos amarillos, la crema y el aceite de coco. Con un contenido medio se encuentran la carne de res magra, la leche y los quesos blancos. Alimentos bajos en colesterol incluyen a la carne de pollo y pescado. Las frutas, verduras y leguminosas son alimentos sin colesterol.

Por otra parte, los aceites de origen vegetal son ricos en ácidos grasos poliinsaturados, y el aceite de oliva, el aguacate y el cacahuate contienen ácidos grasos monoinsaturados.

El criterio más reciente¹⁵ establece que la dieta para los pacientes con hipercolesterolemia debe estar constituida en la siguiente forma:

1. Calorías: las necesarias para lograr y mantener el peso ideal, con la siguiente distribución: carbohidratos: 50 a 60 por ciento (principalmente complejos); proteínas: 10 a 20 por ciento; grasas: menos del 30 por ciento, y de éstas, los ácidos grasos saturados deben aportar menos del 10 por ciento, los poliinsaturados hasta un 10 por ciento del total y los monoinsaturados de un 10 a un 15 por ciento del total de calorías provenientes de la grasa.
2. Colesterol: no más de 300 mg por día.

En los pacientes con CAE o con más de dos factores de riesgo y valores de colesterol plasmático superiores a 240 mg/dl después de cuando menos dos meses de dieta, está indicado el uso de fármacos hipocolesterolemiantes. En ausencia de CAE y de otros factores de riesgo, se agregarán medicamentos cuando el colesterol total sea superior a 260 mg/dl. En el Cuadro IV se resumen las características principales de los fármacos hipocolesterolemiantes.

En estudios prospectivos a largo plazo, se ha demostrado que la colestiramina,² el ácido nicotínico²² y el gemfibrozil²³ disminuyen el colesterol plasmático y, a través de este efecto, se ha logrado una disminución en la frecuencia de eventos coronarios. La colestiramina es una resina catiónica que se une a los ácidos biliares en el intestino, aumentando su excreción fecal, lo que obliga a la conversión del colesterol hepático en ácidos biliares y a un mayor catabolismo del mismo. El ácido nicotínico inhibe la síntesis de las VLDL en el hígado y aumenta su catabolismo. También disminuye la biosíntesis del colesterol. El gemfibrozil es un fármaco del grupo de los fibratos, que se utilizan principalmente en el tratamiento de la hipertrigliceridemia; sin embargo, el gemfibrozil también disminuye el colesterol en forma moderada, a expensas del colesterol de las VLDL.

Los inhibidores de síntesis de colesterol son medicamentos nuevos.²⁴ Con estos fármacos, se obtienen descensos del colesterol total hasta del 30 por ciento, y del colesterol de LDL hasta del 40 por ciento. Hasta este momento, se han utilizado en forma clínica tres inhibidores: la lovastatina, la simvastatina y la pravastatina. La primera ha sido la más ampliamente estudiada²⁵ y su utilización clínica fue recientemente aprobada en los E.U. Su seguridad a largo plazo aún no se ha establecido y todavía no existen estudios prospectivos que demuestren su efectividad para disminuir la tasa de eventos coronarios.

La aceptación y adherencia al tratamiento por parte del paciente es menor con el empleo de resinas y ácido nicotínico debido a sus efectos colaterales. Es muy importante instruir ampliamente al paciente sobre estos efectos y la mejor manera de evitarlos. En el caso del ácido nicotínico, es aconsejable iniciar su administración en dosis bajas que se incrementan gradualmente. Además, se ha observado que el prurito y la vasodilatación cutánea se atenúan de manera importante mediante la ingestión previa de ácido acetil-salicílico. Con respecto a las resinas, se aconseja tomarlas cuando menos hora y media después de los alimentos, para evitar la distensión abdominal.

Cuadro IV

Fármacos hipolipemiantes

Droga	Dosis diaria	Efecto sobre		HDL	Efectos adversos
		Colesterol	Triglicéridos		
Colestiramina	12-24 gr	↓	= δ ↑	↑	Sabor "terroso", distensión, constipación, diarrea mala absorción intestinal
Ac. nicotínico (niacina)	1.5-6 gr	↓	↓	↑	Prurito, enrojecimiento facial** (flushing) trastornos digestivos, intolerancia a CH, hiperuricemia, rash cutáneo, disfunción hepática
Gemfibrozil	600-1200 mg	↓	↓↓	= δ ↑	Miositis, posiblemente colelitiasis, trastornos digestivos
Clofibrato	1-2 gr	= δ ↓	↓	= δ ↑	Colelitiasis, miositis, posible en frecuencia de tumores digestivos
Probucol	500- 1000 mg	↓	=	= δ ↓	Diarrea, prolongación del QT, trastornos digestivos
Lovastatina	20 - 80 mg	↓↓	= δ ↓	= δ ↑	Disfunción hepática, miositis

La colestiramina no se encuentra disponible en México.

Resumen y conclusiones

La asociación entre la elevación del colesterol plasmático y la génesis de la aterosclerosis, ha sido demostrada mediante modelos animales, genéticos y epidemiológicos. De la misma manera, al reducir el colesterol se ha demostrado una disminución en la frecuencia de las complicaciones de la aterosclerosis.

Existen diversas causas de hipercolesterolemia, siendo la más frecuente la poligénica o multifactorial, en la que los factores ambientales, principalmente una dieta rica en colesterol y grasas saturadas, desempeñan un papel fundamental en su desarrollo.

El tratamiento de la hipercolesterolemia comprende dos aspectos fundamentales: la dieta y las drogas hipocolesterolemiantes. De éstas, los inhibidores de síntesis de colesterol son las más efectivas, aunque todavía no han pasado el juicio del tiempo para ser consideradas como medicamentos de primera elección.

Referencias

1. CONSENSUS CONFERENCE: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA. 1985; 253:2080.
2. THE LIPID RESEARCH CLINICS PRIMARY PREVENTION TRIAL: 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984; 251:351.
3. CUETO, L.; BARRIOS, R.; PEREZ, G. y col: Prevención de la aterosclerosis coronaria II. Topografía y morfología de lesiones "protruyentes". Implicaciones epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 1987; 57:439.
4. BATROUNI, L.K. y CHAVEZ, A.V.: Modernización de la dieta urbana y enfermedades cardiovasculares. Rev. Invest. Clín. (Méx.), 1986; supl. 38:21.
5. GOLDSTEIN, J.L. y BROWN, M.S.: Regulation of low-density receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circulation. 1987; 76:504.
6. GOLDSTEIN, J.L. y BROWN, M.S.: The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implications for pathogenesis and treatment. Med. Clin. North Am. 1982; 66:335.
7. KANNEL, W.B.: High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1983; 52:9B.
8. WOOLF, N.: The pathology of atherosclerosis with particular reference to the effects of hyperlipidemia. Eur. Heart. J. 1987; 8(supl. E):3.
9. ANDERSON, K.M.; CASTELLI, W.P. y LEVY, D.: Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA. 1987; 257:2176.
10. STAMLER, J.; WENTWORTH, D. y NEATON, J.D.: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings of 352 222 primary screenings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA. 1986; 256:2823.
11. SOLBERG, L.A. y STRONG, J.P.: Risk factors and atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. Atherosclerosis. 1983; 3:187.
12. PYORALA, K.: Interpopulation correlations between serum cholesterol level and the occurrence of coronary heart disease. Eur. Heart. J. 1987; 8(supl. E):23.
13. STEINBERG, D.: Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation. 1987; 76:508.
14. BRUNZELL, J.D.; SINEDRMAN, A.J.; ALBERS, J.J. y KWITTE-ROVICH, P.O.: Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans. Arteriosclerosis. 1984; 4:79.
15. EXPERT PANEL: Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch. Intern. Med. 1988; 148:36.
16. HAN, M.H.; WILMHURST, E.G.; GLEASON, R.E. y SOLDNER, I.S.: Effect of posture on serum lipids. New. Engl. J. Med. 1973; 289:416.
17. GRUNDY, S.M.: Hypertriglyceridemia: mechanisms, clinical significance and treatment. Mod. Clin. North. Am. 1982; 66:519.
18. GOLDSTEIN, J.L.; HAZZARD, W.R.; SCHROTT, H.G. y BIERMAN, E.L.: Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. J. Clin. Invest. 1973; 52:1533.
19. AHUMADA, M.; LOZANO, D.; LOZANO-CASTAÑEDA, O. y col: Alteraciones metabólicas en sobrevivientes de infarto miocárdico. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 1988; 58:15.
20. APPLEBAUM-BOWDEN, D.; HAFFNER, S.M.; HARTSOOK, E. y col: Down-regulation of the low-density lipoprotein receptor by dietary cholesterol. Am. J. Clin. Nutr. 1984; 39:360.
21. GRUNDY, S.M.: Cholesterol and coronary heart disease: a new era. JAMA. 1986; 256:2849.
22. CANNER, P.L.; BERGE, K.G.; WENGER, N.K. y col: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. J. Am. Coll. Cardiol., 1986; 8:1245.
23. FRICK, H.M.; ELO, O.; HAAPA, K. y col: Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. New England J. Med. 1987; 317:1237.
24. SLATER, E.E.; ALBERTS, A.W. y SMITH, R.L.: HMG-CoA reductase inhibitors. En: Grundy, S.M. y Beam, A.G., eds. The role of cholesterol in atherosclerosis. Filadelfia, Hanley & Belfus Inc. 1987, pág. 35.
25. ILLINSWORTH, D.R.: Long-term administration of lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia. Eur. Heart. J. 1987; 8(supl. E):103.