

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

Tratamiento de hiperlipoproteinemias y aterosclerosis: hechos e interrogantes a la luz de una breve actualización. Revisión bibliográfica

Lic. Enrique J. Ezcurra*

Ezcurra, E. J.: *Tratamiento de hiperlipoproteinemias y aterosclerosis: hechos e interrogantes a la luz de una breve actualización. Revisión bibliográfica.*

Se informa que la llamada "teoría de los lípidos" conforma un marco conceptual suficientemente documentado, que ha brindado aportes sustanciales al conocimiento de la aterosclerosis. Se muestran en la presente revisión (133 citas), los resultados más relevantes informados en la literatura científica más reciente, relacionados con el tratamiento de las hiperlipoproteinemias y la aterosclerosis. Se discute el posible papel de la hiperlipoproteinemias como factor de riesgo, en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, los enfoques terapéuticos que se han utilizado y la efectividad de los mismos en la detención o regresión del proceso aterosclerótico.

INTRODUCCION

Los fallecimientos por afecciones cardíacas constituyen la primera causa de muerte en numerosos países, incluyendo a Cuba.¹²

La aterosclerosis, bien llamada "la enfermedad del siglo XX" es causa directa o indirecta de la mayoría de estas muertes y de muchas otras, debidas a variadas afecciones vasculares.

Las numerosas evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales acumuladas a favor y en contra de las diversas teorías patogénicas del proceso aterosclerótico, han sido muy bien resumidas y comentadas en un reciente artículo de *Inkeles y Eisenberg*.³

La tendencia en la investigación biomédica actual relacionada con la aterosclerosis, pudiera ejemplificarse de la siguiente forma: de 93 artículos científicos contenidos en 6 números tomados al azar, de la revista internacional "Atherosclerosis", publicados en 1982, 67 de ellos (72%) se relacionan directamente con aspectos temáticos lipídicos.

Consideramos que la llamada "teoría de los lípidos" conforma un marco conceptual suficientemente documentado, que ha brindado y brindará aportes sustanciales al conocimiento del proceso aterosclerótico, cuyo mecanismo no ha sido aún esclarecido.

*Licenciado en Bioquímica.

Al aceptar como válida esta premisa y centrar nuestra atención en la aterosclerosis, nos proponemos en el presente trabajo:

1. Actualizar brevemente el estado actual de la terapia hipolipemiente.
2. Comentar el mecanismo de acción de ciertas terapias hipolipemiantes y tener en cuenta las evidencias aportadas por trabajos recientes.
3. Dirigir al lector a las fuentes originales, cuyo obligado resumen limita en gran medida la utilidad del presente trabajo. Recurrir a la bioquímica y a la epidemiología, para tratar de integrar los diversos niveles investigativos implicados en esta temática.

Resulta necesario aclarar que no está en nuestros objetivos elaborar una guía terapéutica; véase el presente trabajo sobre todo, como un enfoque bioquímico de esta problemática, cuya indispensable contrapartida clínica ha de ser seguro objetivo de estudio en el futuro.

¿HIPERLIPIDEMIA O HIPERLIPOPROTEINEMIA?

El enorme avance experimentado por la bioquímica en los últimos 25 años, ha hecho posible la caracterización de muchos aspectos relacionados con la estructura, metabolismo y biosíntesis de las diversas fracciones lipídicas y la importante interrelación entre éstas y las proteínas específicas que los transportan, las que entre otras cosas, hacen posible la circulación de los lípidos apolares en el medio acuoso del plasma. Así, más que de fracciones lipídicas aisladas, tales como colesterol, triglicéridos o fosfolípidos se habla en la actualidad de *familias de lipoproteínas*, cada una bien caracterizada por su composición cualitativa y cuantitativa, tanto de lípidos como de proteínas y por el comportamiento químico-físico que de ésta resulta.⁴

Estudios recientes⁵⁻⁷ confieren importante significación fisiológica a las apolipoproteínas (fracción proteica de las lipoproteínas) en relación con aspectos relevantes del catabolismo y la biosíntesis de las lipoproteínas. Resulta de lo anterior expuesto, que conceptualmente sea más correcto referir los trastornos por exceso del metabolismo lipídico, bajo el término de *hiperlipoproteinemia*.

La hiperlipoproteinemia no es un estado patológico único e individual, sino que se manifiesta como diversos tipos, cada uno de los cuales presenta características clínicas y metabólicas muy peculiares.⁸

Los diferentes tipos de hiperlipoproteinemias pueden surgir por múltiples causas: genéticas (tanto monogénicas como poligénicas), metabólicas y ambientales.⁹ La clasificación de las hiperlipoproteinemias ha sido objeto de varias publicaciones recientes.^{10,13}

¿ES LA HIPERLIPOPROTEINEMIA UN FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS?

La cardiopatía isquémica constituye la manifestación más impactante, tanto clínica como socialmente, del proceso aterosclerótico. Para señalar la complejidad,

la posible asociación multicausal con esta enfermedad basta citar el trabajo de *Hopkinsy Williams*.⁴

Estos autores, al encuestar la literatura científica hasta 1981, encontraron que se han evaluado 246 factores de riesgo diferentes en posible asociación positiva o inversa con la cardiopatía isquémica. Es fácilmente comprensible que el análisis aislado, aun de los factores de riesgo de mayor peso específico o independencia, resulte cuando menos "riesgoso". Lo anterior no justifica sin embargo, que pasemos por alto las evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales, que asocian las hiperlipoproteinemias con la aterosclerosis en general, y con la cardiopatía isquémica en particular.

Estos hallazgos, presentados a continuación en forma muy resumida, sustentan a nuestro juicio la necesidad de un tratamiento adecuado de estos trastornos metabólicos.

Permítasenos en este punto, retomar los términos clásicos de "hipercolesterolemia" e "hipertrigliceridemia" con vistas a facilitar el ordenamiento e interpretación de algunos de los resultados publicados en este campo, los que por lógicas razones históricas han utilizado esta terminología.

Desde que en 1910 *Windaus*⁵ describió la presencia de colesterol en las lesiones arteriales, muchos estudios han confirmado que el colesterol libre y esterificado se acumula en la aorta, las arterias coronarias, los vasos cerebrales y otras grandes arterias, en personas de diferentes grupos poblacionales.¹⁶ En los sujetos portadores de hipercolesterolemia prematura, genéticamente determinada, el colesterol se acumula más rápidamente y las manifestaciones clínicas de enfermedades cardiovasculares aparecen en períodos tempranos de la vida.¹⁷⁻²⁰ Estudios epidemiológicos han demostrado repetidamente altos grados de correlación entre consumo de colesterol y otros lípidos, niveles séricos de este parámetro y la incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica.^{21,29}

Estudios en animales de diversas especies han demostrado casi sin excepción, que la hipercolesterolemia inducida experimentalmente va seguida por la acumulación del colesterol en las grandes arterias, proceso mediado por variados trastornos del metabolismo de las lipoproteínas.³⁰⁻⁴⁰ Estudios recientes en cultivos celulares han demostrado que ciertas lipoproteínas provenientes de sueros normales o hipercolesterolémicos son rápidamente asimiladas por el músculo liso arterial y por las células endoteliales en cultivo, así como por fibroblastos de piel.^{41 46}

Queda a nuestro juicio suficientemente justificado por las evidencias aportadas por los 5 enfoques investigativos resumidos en las líneas precedentes, que el llamado "factor colesterol" sea seriamente tomado en cuenta en relación con la aterogénesis y sus manifestaciones clínicas.

No puede dejar de mencionarse, que el enfoque actual de familias de lipoproteínas complementa y enriquece la significación metabólica y fisiopatológica del factor de riesgo "colesterol total sérico". La cuantificación del colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), de baja densidad (LDL), de otras lipoproteínas, así como de las diversas apolipoproteínas, ha cobrado extraordinario

auge en los últimos años. La significación metabólica de estos parámetros y su posible asociación con la aterosclerosis ha sido objeto de numerosas revisiones recientes,^{4, 54} cuya lectura resulta indispensable para obtener una visión integradora de la negativa función desempeñada por niveles séricos elevados del colesterol total.

Mientras que el comportamiento del colesterol sérico, como factor de riesgo asociado con la cardiopatía isquémica ha sido establecido y aceptado por la mayoría de los investigadores que trabajan en este campo, las evidencias relacionadas con la posible participación de los triglicéridos es aún actualmente un objeto de debate.

Varios estudios han demostrado que la elevada concentración de triglicéridos plasmáticos es común en pacientes afectados de enfermedades cardiovasculares.⁵⁵⁻

⁶⁰ Sin embargo, en una extensa revisión sobre el particular, realizada por *Hulley y colaboradores* en 1980,⁶¹ plantean que los datos existentes no apoyan con suficiente fortaleza la existencia de una relación causal entre la hipertrigliceridemia y la cardiopatía isquémica.

Los referidos autores proponen que la asociación pudiera ser explicada por la conexión de los triglicéridos con otros factores de riesgo, tales como la hipercolesterolemia o los niveles reducidos de HDL y no por la elevación *per se* de los triglicéridos. En sus conclusiones, basadas en los estudios epidemiológicos encuestados, *Hulley y colaboradores* llegan a la delicada conclusión que: "la búsqueda activa y el tratamiento de personas sanas que presentaban hipertrigliceridemia, sea abandonado hasta que surjan evidencias más concluyentes de su necesidad". *Bailar*,⁶² en el mismo número de la revista en que aparece el artículo de *Hulley*, ofrece interesantes señalamientos sobre la validez y las limitaciones de recomendaciones clínicas basadas exclusivamente en los resultados de estudios epidemiológicos.

Una publicación reciente de *Carlson y Bottiger*,⁶³ en la que se comparan los resultados del *Estudio Prospectivo de Estocolmo*⁶⁰ y los del *Grupo Colaborativo del Oeste* señala que importantes diferencias metodológicas, además de otros factores, pudieran explicar las conclusiones diametralmente opuestas a que llegaron ambos estudios. Mientras el primero, en un seguimiento de 14,5 años de 3 486 hombres, encontró que los triglicéridos plasmáticos y no el colesterol constituían un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica, el segundo detecta exactamente lo contrario al estudiar 2 966 hombres sanos en un seguimiento de 7 años. Resulta en extremo interesante considerar a la luz de esta polémica, el marco conceptual que ofrece la teoría de *Zilversmit*,⁶⁴ quien plantea y argumenta que la aterogénesis es un fenómeno pospandrial. Al igual que lo señalado para el colesterol el concepto de familias de lipoproteínas y a determinación de triglicéridos en ellas, constituye la tendencia actual predominante en los trabajos recientes, que abordan aspectos metabólicos y fisiopatológicos de la hipertrigliceridemia.^{65,72}

¿QUE ENFOQUES TERAPEUTICOS SE HAN UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS?

Partiendo de la premisa que las hiperlipoproteinemias constituyen trastornos metabólicos asociados en mayor o menor grado con la aparición y progresión del proceso aterogénico, resulta plenamente justificado un adecuado enfoque terapéutico. Se requiere la intervención terapéutica no sólo en aquellos pacientes que presentan manifestaciones clínicas severas de estos trastornos (hepato y esplenomegalia, pancreatitis, xantomatosis, etcétera), y otras enfermedades (diabetes, hipotiroidismo, etcétera), sino también en sujetos aparentemente sanos en los que se hayan detectado niveles anormales de una o varias lipoproteínas. No menos importante resulta la terapia preventiva, por medio de cuyas recomendaciones, relacionadas fundamentalmente con hábitos y estilos de vida, se pretende evitar o detener en etapas muy tempranas la instalación del proceso morboso.

El tratamiento de las hiperlipoproteinemias no ha estado ni está ajeno a controversias,⁷³ aunque 2 variantes generales, a menudo complementadas, han sido objeto de la más amplia y variada utilización: dieta y medicamentos. Se han utilizado igualmente en años recientes, procedimientos quirúrgicos en el tratamiento de ciertos tipos de hiperlipoproteinemias,^{74 76} los que por el enfoque de nuestro trabajo no trataremos con más detalle.

TERAPIA DIETETICA

Pocos aspectos relacionados con las hiperlipoproteinemias han recibido más atención que los efectos de la dieta en la aparición de estos trastornos y la utilización de la misma como arma terapéutica. La amplitud del tema y la existencia de magníficas revisiones muy recientes, condicionan el breve resumen que a continuación exponemos:

*Connor*⁷⁷ en un excelente y bien documentado artículo publicado en 1982, hace un análisis detallado y profundo del enfoque, la técnica y la eficacia del tratamiento dietético de las hiperlipoproteinemias, cuya conclusión medular es que una dieta básica, única, puede ser utilizada, al menos inicialmente, en el tratamiento de todos los tipos de hiperlipoproteinemias.

Las características generales de la dieta que este autor propone son: baja en colesterol y en grasas totales y saturadas, alta en carbohidratos complejos y fibra, baja en densidad calórica (menos grasa, azúcar y alcohol) y proveedoras de las calorías necesarias para alcanzar y mantener un peso ideal.

La fundamentación bioquímica en que se sustenta esta dieta resulta a nuestro juicio, integradora de importantes aspectos, a saber;

- a) La reducción del colesterol dietético de 500 a 100 mg por día disminuye el colesterol en la LDL. En los tipos IV y III de hiperlipoproteinemias también suele reducirse el colesterol total, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las partículas remanentes.
- b) El contenido de grasa dietética se disminuye del clásico 40 % de las

calorías totales a un 20 %. Se logran disminuciones tanto de colesterol total como de triglicéridos, lo cual beneficia todas las formas de hiperlipoproteinemias.

- c) El contenido de grasa saturada de la dieta se reduce fundamentalmente, para promover la disminución de las LDL.
- d) El control calórico es importante para disminuir las VLDL y las partículas remanentes.
- e) Aunque no hay evidencias que la fibra, dietética, contenida aún en alimentos ricos en fibra, sea hipocolesterolémica, la misma contribuye a darle bulto a la dieta, posee poco efecto sobre su contenido calórico y afecta muy positivamente la función del colon.
- f) La reducción del peso corporal excesivo es a menudo la medida más importante y crucial para la corrección de la hipertrigliceridemia y la disbetalipoproteinemia. En el caso particular del paciente obeso con hiperlipoproteinemia combinada, la pérdida de peso y la concomitante reducción de los triglicéridos séricos va acompañada de un aumento del colesterol de las LDL, por lo que se debe prestar atención a este factor, al restringir la ingesta de colesterol y de grasas saturadas en la dieta, una vez que se logra el peso ideal.

La amplísima bibliografía (89 citas) reseñada en el trabajo de Connor, permitirán duda a los interesados conocer en detalle numerosos aspectos de interés particular dentro de esta temática. Recomendamos igualmente el interesado debate recogido en diversos números de *Acta Médica Scandinava*^{78, 81} relacionado con el tema "Dieta, Lípidos y Aterosclerosis" por sus valiosos aportes formativos e informativos a este campo investigativo.

Que el tratamiento dietético de las hiperlipoproteinemias resulta un arma eficaz para ser un hecho ampliamente aceptado y reconocido por la comunidad médica.

Si bien comparte el criterio de que la intervención dietética está plenamente justificada, en el caso de sujetos con riesgo de padecer cardiopatías, *McNamara* en una publicación muy reciente,⁸² cuestiona la justificación y utilidad de extender recomendaciones dietéticas generales a la población sana, con el fin de disminuir el posible riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Considera el referido autor, que la efectividad de una dieta prudente (baja en colesterol y grasas saturadas, etcétera) en reducir los niveles séricos de lipoproteínas no está aún bien establecida, que la reducción en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares por efecto de tal dieta está por demostrar y que se desconocen los efectos colaterales potenciales a largo plazo de la misma.

Sirvan estas consideraciones para ejemplificar el largo camino por recorrer en este campo investigativo, para brindar respuesta a las numerosas interrogantes aún no esclarecidas.

TERAPIA MEDICAMENTOSA

La diversidad clínica y metabólica de los diferentes tipos de hiperlipoproteinemias permite comprender que se hayan utilizado medicamentos de variada índole, actuando a través de mecanismos de acción muy peculiares- 113TGS.

Trataremos a continuación, de brindar en apretada síntesis, algunos elementos de interés relacionados con los fármacos más importantes del arsenal terapéutico de que se dispone en la actualidad, para el tratamiento de las hiperlipoproteinemias.

1. RESINAS SECUESTRANTES DE ACIDOS BILIARES

La colestiramina y el colestipol son resinas catiónicas que no pueden ser reabsorbidas del tracto gastrointestinal. Actúan uniéndose a los ácidos biliares en el lumen intestinal, y evitan de esta forma la reabsorción. El colesterol requerido para la síntesis aumentada de los ácidos es suministrado en parte, por un aumento de su biosíntesis en el hígado y el intestino.⁸³⁻⁸⁵

Una asimilación aumentada de la LDL por el mecanismo del receptor de alta afinidad, también suministra colesterol en apoyo de la síntesis de ácidos biliares, al resultar en una disminución de los niveles de LDL plasmáticos.⁸⁶

Las resinas son particularmente útiles en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, que cursan con niveles elevados de LDL colesterol, pues por mecanismos aún no bien esclarecidos, causan a menudo una elevación de los triglicéridos de las VLDL.

Las resinas son suministradas en forma de polvos, que deben ser resuspendidas al momento de usarse en un vehículo líquido adecuado. Resultan a menudo muy desagradables al paladar y provocan sensación de llenura.

La dosis usual de colestiramina es 20 g divididas en dosis iguales 2 veces al día y la de colestipol entre 30 y 40 g, divididas proporcionalmente 2 ó 4 veces al día. La capacidad de estas sustancias de disminuir los niveles séricos de colesterol es dosis-dependiente.⁶⁷

Muchos pacientes requieren la administración paralela de laxantes, para combatir la constipación que generalmente acompaña su uso.

2. ACIDO NICOTINICO

El ácido nicotínico produce una disminución en los niveles plasmáticos, tanto de VLDL como de LDL en diferentes tipos de hiperlipoproteinemias.^{88,89} Su mecanismo de acción primario es probablemente la inhibición de la secreción de VLDL, la que a su vez disminuye la producción de LDL. La velocidad catabólica fraccional de la LDL no resulta aumentada,⁹⁰ ni hay ningún efecto sobre la secreción de ácidos biliares por el hígado.^{91,92} Sin embargo, un efecto metabólico de potencial importancia terapéutica de este compuesto es la disminución de la velocidad catabólica fraccional de las HDL, lo que se refleja por niveles aumentados de HDL-colesterol y de apolipoproteína A-I en el plasma, lo que se asocia con un contenido aumentado de la subfracción HDL₂.⁹³

El ácido nicotínico se presenta en tabletas de 100 y 500 mg, pé o para evitar los molestos efectos colaterales de *flush* cutáneo y para minimizar la toxicidad hepática, la dosificación del medicamento debe comenzar con 100 mg, tres veces al día. Se deberá aumentar gradualmente la dosis, pero nunca exceder 2,5 g por día al final del primer mes, 5 g al final del segundo, y 7,5 g, la dosis máxima, al final del tercer mes.

La severa dilatación vascular periférica que experimentan los pacientes al usar 1 g o más del medicamento, en forma de un intenso *flush* cutáneo, conspira contra la observancia del tratamiento.

Este efecto indeseado puede ser reducido al tomar 300 mg de aspirina media hora antes de cada dosis, pues el *flush* es mediado por la actividad de las prostaglandinas.

Otros efectos tóxicos que han sido informados por el uso del ácido nicotínico incluyen irritación gástrica, disfunción hepática, intolerancia a la glucosa e hiperuricemia.

3. CLOFIBRANTE

Considerado hace algunos años uno de los medicamentos más prometedores en el tratamiento de ciertas hiperlipoproteinemias, en particular aquellas relacionadas con trastornos del metabolismo de los triglicéridos, el clofibrante es objeto hoy en día de polémicas y cuidadoso escrutinio en su utilización clínica.

La acción principal del clofibrante sobre el metabolismo de los triglicéridos es aumentar el aclaramiento de los quilomicrones y de las VLDL, por activación de la lipasa lipoproteica.⁹⁴⁻⁹⁶ La droga puede elevar asimismo, los niveles de HDL-colesterol en pacientes con hipertrigliceridemia, pues sujetos normotriglicéridémicos no presentan esta respuesta.⁹⁷ Un aumento paralelo de los niveles de LDL puede ocurrir con la disminución concomitante de los triglicéridos de las VLDL, aunque raras veces los niveles de LDL aumentan por encima de los valores normales.

La dosis usual de clofibrante es 1 g diario, 2 cápsulas de 500 mg en la mañana y la noche. Los problemas más frecuentes derivados de su uso son las náuseas y molestias abdominales.

Aunque varios efectos tóxicos de la droga se conocen, al menos hace una década⁹⁸ los resultados del *Estudio Cooperativo* llevados a cabo por la Organización Mundial de la Salud y publicados recientemente,^{99,100} ensombrecen en gran medida el uso futuro de este medicamento.

Los investigadores participantes en dicho estudio encontraron que si bien el clofibrante disminuyó la frecuencia de cardiopatía isquémica, no produjo un mejoramiento neto sobre la mortalidad total, es decir, ocurrieron más muertes no relacionadas con la isquemia coronaria. Otro hallazgo muy significativo de este estudio fue, que el clofibrante puede tener un potencial carcinogénico moderado.

4. PROBUCOL

Este medicamento se presentó al mercado en 1977, y es un bisfenol que no tiene similitud estructural aparente con otras drogas hipocolesterolémicas. Su mecanismo de acción no está bien establecido, aunque un estudio reciente en ratas y conejos sugiere, que bien inhibe la síntesis de lipoproteínas o aumenta su catabolismo, pero no actúa inhibiendo la colesterogénesis, como había sido sugerido.¹⁰¹

La administración de Probucol provoca una disminución consistente de los niveles de LDL-colesterol, reflejados a su vez, por una reducción de colesterol total. Esta reducción es sin embargo menor, en pacientes que presentaban hipercolesterolemia familiar heterocigótica, que la producida por las resinas o el ácido nicotínico.¹⁰² Debido a esto y a la observación que puede inducir una reducción sustancial en los niveles de HDL-colesterol y de apolipoproteína A-I,^{102,103} no se recomienda el medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

Es necesario señalar, que el Probucol es una molécula lipofílica que se distribuye en el tejido adiposo, por lo que es extremadamente persistente después que se descontinúa el tratamiento. La dosis diaria recomendada es 500 *mg*, 2 tabletas de 250 *mg* 2 veces al día. La mayor parte de los efectos colaterales observados parecen ser menores y transitorios; los pacientes se quejan en ocasiones de diarreas y flatulencia.

La eficacia hipocolesterolemica del Probucol ha sido comprobada en un estudio a doble ciega placebo-medicamento, en 118 hombres hipercolesterolemicos, cuyos resultados han sido recientemente publicados.¹⁰⁴

El hecho de que ninguna droga está absolutamente libre de riesgo se pone de manifiesto, en el caso del Probucol, por las inquietantes observaciones muy recientes, relativas a hallazgos de anomalías electrocardiográficas, particularmente un intervalo Q-T aumentado, en pacientes que han usado el medicamento por largos períodos.¹⁰⁵

La real significación clínica de estos hallazgos, en términos de riesgo para la salud humana, no está aún bien esclarecida.¹⁰⁶

5. GEMFIBROZIL

Este medicamento es también de muy reciente introducción en la práctica clínica.

Es capaz de provocar una reducción de un 15 % de los niveles de colesterol total, en sujetos con hiperlipoproteinemia tipo II, y una reducción de los niveles de triglicéridos, en pacientes tipo IV.¹⁰⁷ La droga produce una respuesta significativa en cerca de un 70 % de los sujetos que la utilizan; en estos "respondedores", los niveles de HDL-colesterol se incrementan en un 40 % y la razón HDL/LDL mejora hasta en el 70 %.

La dosis es 600 *mg*, 2 cápsulas de 300 *mg*, 2 veces al día. Los efectos colaterales indeseados más frecuentes son elevación de la transaminasa oxaloacética y algunos síntomas gastrointestinales. No se han observado hasta el momento, efectos serios sobre los sistemas renal, hepático o hepatológico.

Muchos otros medicamentos han sido utilizados en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, entre los que merecen destacarse, al menos por razones históricas, los beta-sitosteroles, la D-tiroxina y la neomicina, y mucho más recientemente el benzafibrate y el procetofen. Remitimos a lector a publicaciones recientes¹⁰⁸⁻¹¹⁰ que contienen aspectos de interés relacionados con estos medicamentos, y con el uso de regímenes combinados de drogas, en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias.

¿HA SIDO EFECTIVO EL TRATAMIENTO DE LAS HIPÉRLIPOPROTEINEMIAS, EN DETENER O PROVOCAR LA REGRESION DEL PROCESO ATEROSCLEROTICO?

Varios estudios han documentado la regresión de las lesiones ateroscleróticas en animales de experimentación y en humanos. Ha sido demostrado que el colesterol contenido aun en placas ateromatosas avanzadas está en equilibrio dinámico con el colesterol sanguíneo.^{111,112} Que la regresión de la lesión pueda lograrse al disminuir los niveles de colesterol sérico, ha sido inequívocamente demostrado en primates,^{113,114} perros¹¹⁵ y cerdos.¹¹⁶

Resulta importante destacar, que el nivel de colesterol sérico asociado con una regresión significativa está en el rango de 150 a 180 *mg/dl*.¹¹⁷

*Buchwald y colaboradores*¹¹⁸ en un estudio en humanos, redujeron los niveles séricos de colesterol por cirugía de *by pass* ileal e informaron varios casos, tanto de regresión como de no progresión de lesiones coronarias ateroscleróticas, documentadas por angiografías seriadas. La regresión de la aterosclerosis en las arterias femorales de pacientes hipercolesterolémicos tratados ha sido documentada por *Blankenhorn y colaboradores*, en 2 estudios recientes.^{119,120}

Basta y colaboradores informan la regresión de la estenosis renal con cura espontánea de la hipertensión en humanos, mediante terapia dietética y medicamentosa vigorosa dirigida contra la hiperlipoproteinemia.¹²¹

La regresión de la aterosclerosis avanzada y complicada es un proceso lento que requiere al menos, disminuir los niveles de colesterol total sérico a los niveles óptimos de 150 a 180 *mg/dl*, antes de que pueda esperarse un efecto terapéutico.^{122,123}

En los últimos años se han realizado numerosos estudios, para tratar de mostrar la efectividad de la dieta en la prevención y el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Estos ensayos clínicos han incluido poblaciones sin evidencia previa de cardiopatía isquémica, así como aquellas en las que esta enfermedad había sido diagnosticada.¹²⁴⁻¹²⁸ En general, el objetivo de estos ensayos era aminorar los niveles de colesterol sérico, disminuyendo la ingesta de grasa saturada y aumentar simultáneamente la de grasas poliinsaturadas. Sin embargo, en su composición final, estas dietas eran en general, altas en contenido graso total, usualmente en el rango de un 30 a un 40 % del contenido calórico total.

Además, el colesterol dietético no fue restringido significativamente, por lo que son las ingestas diarias alrededor de 250 a 400 *mg* de esta sustancia.

A pesar de que se encontraron ciertas disminuciones en la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica, los resultados de estos estudios no lograron demostrar efectos beneficiosos claramente evidentes. Hay que señalar que en ninguno de los estudios referidos anteriormente, la intervención dietética logró disminuir los niveles promedio de colesterol sérico por debajo de 210 *mg/dl*. Este nivel es considerablemente superior al rango de 150 a 180 *mg/dl*, sugerido por varios autores como el necesario para la no-progresión o regresión del proceso aterosclerótico.^{122,129}

Por la información disponible se sabe que en la actualidad se llevan a cabo 2 importantes ensayos de intervención, en relación con la cardiopatía isquémica, cuyos resultados deben conocerse próximamente. El Ensayo de Intervención de Factores de Riesgo Múltiple (MRFIT) está tratando de modificar la dieta, el hábito de fumar y la hipertensión, mientras que las Clínicas de Investigación Lipídicas está comparando el efecto hipolipemiante de la dieta más placebo, con el de la dieta más colestiramina.

Varios estudios empleando medicamentos han fracasado en sus objetivos de disminuir significativamente los niveles de colesterol sérico y modificar de forma sustancial la incidencia de la cardiopatía isquémica.

En el Proyecto de Drogas Coronarias,¹³⁰ en el que se emplearon ácido nicotínico y clofibrante, los niveles de colesterol sérico se redujeron de un valor basal medio de 250 *mg/dl* a aproximadamente 225 a 235 *mg/dl*. El estudio no logró mostrar ninguna reducción concluyente de morbilidad o mortalidad después de 5 años de seguimiento. Los resultados del Estudio Cooperativo de la OMS ya han sido previamente comentados al referirnos al uso del clofibrante.

Un interesante estudio que utilizó tanto la dieta como el colestipol ha sido recientemente publicado por *Kuc y colaboradores*.¹³¹ Usando este régimen en el tratamiento a largo plazo de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II, encontraron que el tamaño de la lesión xantomatosa se redujo y que las lesiones angiográficamente visualizadas se estabilizaron en 21 de los 25 pacientes que mostraron una respuesta hipolipemiante significativa.

Dorr ha informado¹³² disminuciones significativas, tanto de mortalidad como de morbilidad por cardiopatía isquémica en hombres hipercolesterolémicos tratados con colestipol, por largos períodos de tiempo.

Los resultados del Estudio Cardíaco de Oslo han sido publicados recientemente.¹³³ Los mismos indican que puede lograrse una reducción significativa de la incidencia de cardiopatía isquémica en un grupo de hombres, con alto riesgo de padecer la enfermedad (niveles promedio de colesterol sérico de alrededor de 328 *mg/dl*) mantenidos en una dieta de grasas poliinsaturadas, quienes también redujeron el consumo de cigarrillos.

Consideramos en resumen, que la información disponible nos permite afirmar que el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, aun en sus estadios subclínicos contribuye de manera eficaz a la prevención y progresión del proceso aterosclerótico.

No debe perderse de vista, que si bien el monitoreo de la efectividad del tratamiento (cuantificación de parámetros metabólicos) es importante, la terapia debe ser dirigida al paciente y no a sus resultados bioquímicos.

El control de la hiperlipoproteinemia como factor de riesgo para la aterosclerosis, debe ir acompañado del control de otros factores de riesgo conocidos, si aspiramos a detener y prevenir las fatales consecuencias que para la salud humana provoca este lento, silencioso y agresivo proceso morboso.

SUMMARY

Ezcurra, E. J.: *Treatments of hyperlipoproteinemias and atherosclerosis: facts and interrogators at the light of bringing them up to date briefly. Bibliographic review.*

It is reported that the so-called "theory of lipids" conforms a conceptual frame sufficiently documented, which has offered substantial contributions to the knowledge of atherosclerosis. The most outstanding results reported in the newest scientific literature, related to the treatment of hyperlipoproteinemias and atherosclerosis, are shown in the present review (133 quotations). Possible role of hyperlipoproteinemia as risk factor in the development and progression of atherosclerosis, therapeutical approaches used and their effectiveness in the detention or regression of the atherosclerotic process, are discussed.

RÉSUMÉ

Ezcurra, E. J.: *Traitements des hyperlipoprotéinémies et de l'athérosclérose: faits et interrogations à la lumière d'une brève mise à jour. Revue bibliographique.*

La dite "théorie des lipides" constitue un cadre conceptuel suffisamment documenté, qui a apporté des éléments substantiels à la connaissance de l'athérosclérose. Cette revue a porté sur 133 travaux et il est présenté les résultats les plus remarquables rapportés dans la littérature scientifique la plus récente concernant le traitement des hyperlipoprotéinémies et de l'athérosclérose. Il est discuté le possible rôle de l'hyperlipoprotéinémie en tant que facteur de risque dans le développement et la progression de l'athérosclérose, ainsi que les différentes conduites thérapeutiques qui ont été tenues et leur efficacité dans l'arrêt ou régression du processus athéroscléreux.

BIBLIOGRAFIA

1. *World Health Statistics: Vital Statistics and Causes of Death.* World Health Organization, Geneva (1982).
2. Informe Anual del Ministerio de Salud Pública. República de Cuba (1981).
3. *Inkeies, S.; D. Eisenberg:* Hyperlipidemia and coronary atherosclerosis: a review. *Medicine* 60: 110, 1981.
4. *Alaupovic, P.:* Structure and function of plasma lipoproteins with particular to hyperlipoproteinemias and atherosclerosis. *Ann Biol Clin* 38: 83, 1980.
5. *Fielding, C. J.; V. G. Shore; P. E. Fielding:* A protein cofactor of lecithin: cholesterol acyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun* 46: 1493, 1972.
6. *Soutar, A. K.; C. W. Garner; H. N. Baker et al.:* Effect of the human plasma apolipoproteins and phosphatidylcholine acyl donor on the activity of lecithin: cholesterol acyltransferase. *Biochemistry* 14: 3057, 1975.
7. *Breckenridge, IV. C.; J. A. Little; G. Steiner et al.:* Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoproteins C-II. *N Eng J Med* 298: 1265 (1978).
8. *Glueck, C. J.:* Classification and diagnosis of hyperlipoproteinemia, *In:* Rifkind, B. M.; R. I. Levy (editores) *Hyperlipidemia: Diagnosis and therapy*. Grune and Stratton, New York (1977).
9. *Hazzard, IV. R.; J. L. Goldstein; H. G. Schrott et al.:* Hyperlipidemia in coronary heart disease: III Evaluation of lipoprotein LP phenotyping of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 52: 1569, 1973.
10. Lewis, B.: *The Hyperlipidemia. Clinical and Laboratory practice.* London Blackwell Scientific Public, 1976.
11. *Chait, A.; J. D. Brunzell:* Hyperlipidemia.. *Med Internat* 1: 359, 1981.
12. Amaro, S.: *Causas, diagnóstico y tratamiento de hiperlipoproteinemias.* Instituto Cubano del Libro. La Habana, 1981.
13. *Hiperlipoproteinemias, Normas de diagnóstico y tratamiento en Endocrinología y Metabolismo. Actualidad en Endocrinología, 5: 124 (1981).*

14. *Hopkins, P. N.; R. R. Williams*: A survey of 246 suggested coronary risk factors *Atherosclerosis* 401, 1981.
15. *Windaus, A.*: Über den gehalt normaler und atheromatoser aorten an Cholesterin und Cholesterin stern. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol Chem* 67: 174, 1910.
16. *Stamler, J.*: Life styles major risk factors, proof and public policy. *Circulation* 58-3, 1978.
17. *Fredrickson, D. S., J. L. Goldstein; M. S. Brown*: The familial hyperlipoproteinemias. *In: The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 4a ed. J. B. Stanbury; J. B Wyngaarden- D. A. Frederickson (editores); New York, Me Graw-Hill, 1978.
18. *Jensen, J.; D. H. Blankenhm; V. Komerup*: Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 36: 77, 1967.
19. *Slack, J.*: Risk of ischemic heart-disease in familial hiperlipoproteinemic states. *Lancet* 2: 1380, 1969.
20. *Stone, N. Y.; R. I. Levy; D. S. Frederickson et al.*: Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 49: 476, 1974.
21. *Kannel, W. B.; W. P. Castelli; T. Gordon et al.*: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Int Med* 74: 1, 1971.
22. *Keys, A.*: Coronary heart disease. The global picture. *Atherosclerosis* 22: 149, 1975.
23. *Connor, W. E.; S. L. Connor*: The key role of nutritional factors in the prevention of coronary heart disease. *Prev Med* 1: 49, 1972.
24. *Keys, A.*: Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41 (Suppl. 1): 1-1 1-211, 1970.
25. *Marmot, M. G.; S. L. Syme; A. Kagan et al.*: Epidemioloaic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 102 : 514, 1975.
26. *Robertson, T. L.; H. Kato; T. Gordon et al.*: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan. Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 39: 239, 1977.
27. *Robertson, T. L.; H. Kato; T. Gordon et al*: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Coronary heart disease risk factors in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 39: 244, 1977.
28. *Rosenman, R. H.; R. J. Brand; R. I. Shottz et al.*: Multivariate prediction of coronary heart disease during 8,5 year follow-up in the Western Collaborative Study. *Am J Cardiol* 37: 903, 1976.
29. *Shekelle, R. S.; A. M. Shy rock; O. Paul et al.*: Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease: The Western Electric Study. *N Eng J Med* 304: 65, 1981.
30. *Mahley, R. W.*: Dietary fat, cholesterol and accelerated atherosclerosis, *In: "Atherosclerosis Reviews"*. E. Paoletti; y A. M. Gotto (Editores), New York, Raven Press, 1979.
31. *Mahley, R. W.*: The role dietary fat and cholesterol in atherosclerosis and lipoprotein metabolism. *West J Med* 134: 34, 1981.
32. *Mahley, R. W.*: Cholesterol feeding: effects on lipoprotein structures and metabolism, *In: "Atherosclerosis"*, A. M. Gotto; L. C. Smith y B. Allen (editores), New York, Springer-Verlag, 1980.
33. *Mahley, R. W.*: Cholesterol-Induced hyperlipoproteinemia and atherosclerosis in dogs, swine and monkeys: models for human atherosclerosis *In: "Atherosclerosis"*, A. M. Gotto; L. C. Smith y B. Allen (editores) New York, Springer-Verlag, 1980.
34. *Armstrong, M. L.; M. B. Megan; E. D. Warner*: Intimal thickening in normocholeste- rolemic rhesus monkeys fed low supplements of dietary cholesterol. *Circ Res* 34: 447, 1974.
35. *Reitman, J. S.; R. YJ. Mahley*: Yucatan miniature swine lipoproteins: changes induced by cholesterol feeding. *Biochim Biophys Acta* 575: 446, 1979.
36. *Melchior, G. W.; R. W. Mahley; D. K. Buckliold*: Chylomicron metabolism during dietary-induced hypercholesterolemia in dogs. *J Lipid Res* 22: 589, 1981.
37. *Atkinson, D.; A. Tall; D. M. Amall et al.*: Structural organization of the lipoprotein HDL-c from atherosclerotic swine. Structural features relating the particle surface and core. *Biochemistry* 17: 3930, 1978.

38. *Kris-Etherton, P. M.; A. D. Coper*: Studies on the etiology of the hyperlipidemia in rats fed an atherogenic diet. *J Lipid Res* 21: 435, 1980.
39. *Rudel, L. L.; B. Shah; D. G. Greene*: Study of the atherogenic dyslipoproteinemia induced by dietary cholesterol in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Lipid Res* 20: 55, 1979.
40. *Mahley, B. IV.*: Cellular and molecular biology of lipoprotein metabolism in atherosclerosis. *Diabetes* 30 (Suppl 2): 60, 1981.
41. *Boss, B.; J. A. Glomset*: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295: 369, 1976.
42. *Boss, B.; L. Harker*: Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 193: 1094, 1976.
43. *Goldstein, J. L.; M. S. Brown*: The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 46: 897, 1977.
44. *Innerarity, T. L.; B. E. Pitas; B. W. Mahley*: Disparities in the interaction of rat and human lipoproteins with cultured rat fibroblasts and smooth muscle cells: requirements for homology for receptor binding activity. *J Biol Chem* 255: 11163, 1980.
45. *Weisgraber, K. H.; T. L. Innerarity; B. W. Mahley*: Role of the lysine residues of plasma lipoproteins in high affinity binding to cell surface receptors of human fibroblasts. *J Biol Chem* 253: 9053, 1978.
46. *Goldstein, J. L.; Y. K. Ho; M. S. Brown et al.*: Cholesterol ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine beta very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 255: 1839, 1980.
47. *Carew, T. E.; T. Koschinsky; S. B. Hayes et al.*: A mechanism by which HDL may slow the atherogenic process. *Lancet* 1: 1315, 1976.
48. *Heiss, G.; N. J. Johnson; S. Beiland et al.*: The epidemiology of plasma high-density lipoprotein levels. *Circulation* 62: 116, 1980.
49. *Miller, G. J.*: High density lipoproteins and atherosclerosis. *Ann Rev Med* 31: 97, 1980.
50. *Glomset, J. A.*: High density lipoproteins in human health and disease. *Arch Int Med* 25: 91, 1980.
51. *Whayne, T. F.; P. Alaupovic; M. D. Curry et al.*: Plasma apolipoprotein B and VLDL, LDL and HDL cholesterol as risk factors in the development of coronary disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 39: 311, 1981.
52. *Gordon, T.; IV. B. Kannei; VJ. P. Castelli et al.*: Lipoproteins, cardiovascular disease and death. *Arch Int Med* 141: 1128, 1981.
53. *Hammet, F.; S. Saltess; N. Miller et al.*: Relationship of coronary atherosclerosis to plasma lipoproteins. *Circulation* 60 II: 167, 1979.
54. *Levy, B. I.*: Cholesterol, lipoproteins, apoproteins and heart disease: present status and future prospects. *Clin Chem* 27: 653, 1981.
55. *Albrink, M. J.; J. IV. Meigs; E. B. Man*: Serum lipids, hypertension and coronary disease. *Am J Med* 31: 4, 1961.
56. *Goldstein, J. L.; IV. B. Hazzard; H. G. Schrott et al.*: Hyperlipidemia in coronary heart disease: lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 52: 1533, 1973.
57. *Goldstein, J. L., H. G. Schrott; IV. L. Hazzard et al.*: Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 52: 1544, 1973.
58. *Gotto, A. M.; G. A. Gory; J. R. Thompson*: Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients. *Circulation* 56: 875, 1977.
59. *Carlson, L. A.; L. E. Botterger*: Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol: Stockholm prospective study *Lancet* 1: 865, 1972.
60. *Carlson, L. A • L. E. Botterger; P. E. Ahfeldt*: Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study. A 14 year follow-up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. *Acta Med Scand* 206- 351 1979
61. *Hulley, S. S.; B. N. Rosenman; B. D. Bawol et al.*: Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 302: 1383, 1980.

62. *Bailar, J. C.*: Cause and effect in epidemiology. What do we know about hypertriglyceridemia? *N Engl J Med* 302: 1417, 1980.
63. *Carlson, L. A.; L. E. Bottiger*: Serum triglycerides, to be or not to be a risk for ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 39: 287, 1981.
64. *Zilversmit, D. S.*: Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 60: 473 1979.
65. *Catapano, A. S.; S. H. Gianturco; P. K. Kennunen et al.*: Suppression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by low-density lipoproteins produced in vitro by lipoprotein lipase action on nonsuppressive very low density lipoprotein. *J Biol Chem* 254: 1007, 1979.
66. *Castelli, W. P.; G. B. Cooper; J. T. Dozi*: Distribution of triglyceride and total LDL and HDL cholesterol in several populations: A cooperative lipoprotein phenotyping study *Jr Chronic Dis* 30: 147, 1977.
67. *Janus, E. D.; A. M. Nicoll; P. R. Turner et al.*: Kinetic bases of the primary hyperlipoproteinemias: studies of apolipoprotein B turnover in genetical subjects. *Eur J Clin Invest* 10: 161, 1980.
68. *Melish, J.; N. A. Le; H. Gensberg et al.*: Dissociation of apoprotein B and triglyceride production in very low density lipoproteins. *Am J Physiol* 239: E 354, 1980.
69. *Packard, C. J.; J. Sheperd; S. Jverns et al.*: Apolipoprotein B metabolism in normal type IV and type V hyperlipoproteinemic subjects. *Metabolism* 29: 301, 1980.
70. *Kesameni, Y. A.; S. M. Grundy*: The significance of low density lipoprotein production in the regulation of plasma cholesterol level in man. *J Clin Invest* 70: 13, 1982.
71. *Beil, U.; S. M. Grundy; J. R. Crouse et al.*: Triglyceride and cholesterol metabolism in primary hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis* 2: 44, 1982.
72. *Kissebah, A. H.; S. Alfarse; P. W. Adams*: Integrated regulation of very low density lipoprotein and triglyceride and apoprotein B kinetics in man: normolipidemic subjects, familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 30: 856, 1981.
73. *Buckley, B.; A. Bold*: Managing hyperlipidemia. *Br Med J* 285: 1293, 1982.
74. *Grundy, S. M.; E. H. Ahrens; G. Salen*: Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids in man: Comparative effect of cholestyramine and ileal exclusion on cholesterol metabolism. *J Lab Clin Med* 78 : 94, 1971.
75. *Miettinen, T. A.; M. Lempinen*: Cholestyramine and ileal bypass in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 7: 509, 1977.
76. *Stein, E. A.; J. Fettiior; C. Miény et al.*: Portacaval shunt in 4 patients with homozygous hypercholesterolemia. *Lancet* 1: 832, 1975.
77. *Connor, W. E.; S. L. Connor*: The dietary treatment of hyperlipidemia. Rationale, technique and efficacy. *Clin Med North Am* 66: 485, 1982.
78. *Werko, L.*: Diet lipids and heart attacks. *Acta Med Scand* 206: 435, 1979.
79. *Malmros, H.*: Diet, lipids and atherosclerosis. *Acta Med Scand* 207: 145, 1980.
80. *Me Michael, J.*: Letter to the Editor. *Acta Med Scand* 207: 151, 1980.
81. *Keys, A.*: Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med Scand* 207: 153, 1980.
82. *Me Namara, D.*: Diet and hyperlipidemia: a justifiable debate. *Arch Int Med* 142: 112, 1982.
83. *Nash, D. T.*: Hyperlipidemia therapy. Can it prevent coronary atherosclerosis? *Postgrad Med* 72: 207, 1982.
84. *Grunday, S. M.*: Treatment of hypercholesterolemia by Interference with bile acid metabolism. *Arch Int Med* 130: 638, 1972.
85. *Montafis, C. D.; L. A. Simons; N. B. Myant et al.*: The effect of cholestyramine on the faecal excretion of the bile acids and neutral steroids in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 26: 329, 1977.
86. *Sheperd, J.; C. J. Packard; S. Bicker et al.*: Cholestyramine promotes receptor mediated low lipoprotein metabolism. *N Eng J Med* 302: 1219, 1980.
87. *Kane, J. P.; M. J. Malloy; P. Tun et al.*: Normalization of low density lipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolaemia with a combined drug regime. *N Eng J Med* 304: 251, 1981.

88. **Carlson, L. A.:** The effect of nicotinic acid treatment on the chemical composition of plasma lipoprotein in man. *Adv Exp Med Biol* 4: 327, 1969.
89. **Carlson, L. A.; L. Oro:** Effects of treatment with nicotinic acid for one month on serum lipids in patients with different types of hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 18: 1, 1973.
90. **Levy, R. I.; T. Langer:** Hypolipidemic drugs and lipoprotein metabolism. *Adv Exp Med Biol* 26: 155, 1972.
91. **Elnarsson, K.; K. Hellstrom; B. Leijd:** Bile acid kinetics and steroid balance during nicotinic acid therapy in patients with hyperlipoproteinemia types II and IV. *J Lab Clin Med* 90: 613, 1977.
92. **Miettinen, T. A.:** Effect of nicotinic acid on catabolism and synthesis of cholesterol in man. *Clin Chim Acta* 20: 43, 1968.
93. **Sbeperd, J.; C. J. Packard; J. R. Patsch et al.:** Effects of nicotinic acid therapy on plasma high density lipoprotein subfraction distribution and composition and apolipoprotein A metabolism. *J Clin Invest* 63: 858, 1979.
94. **Grundy, S. M.; H. Y. Mok:** Chylomicron clearance in normal and hyperlipidemic man. *Metabolism* 25: 125, 1976.
95. **Wolfe, B. M.; J. P. Kane; R. J. Havel et al.:** Mechanism of the hypolipidemic effect of clofibrate in post-absorptive man. *J Clin Invest* 52: 2146, 1973.
96. **Boberg, J.; M. Boberg; R. Gross et al.:** The effect of treatment with clofibrate on hepatic triglyceride and lipoprotein lipase activities of post-heparin plasma in male patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 27: 400, 1977.
97. **Crouse, J. R.; S. N. Grundy:** Effects of colestipol, clofibrate and placebo on plasma lipoproteins of patients with hypercholesterolaemia. *Metabolism* 30: 123, 1981.
98. **Havel, R. J.; J. P. Kane:** Drugs and lipids metabolism. *Ann Rev Pharmacol* 13: 287,
99. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 40: 1069, 1978.
100. World Health Organization (WHO): Comparative trial of primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol. *Lancet* 2: 379, 1980.
101. **Infante, R.; D. Petet:** Hypolipidemic effect and mechanism of action of probucol in mice and rabbits. *In: Diets and Drugs in Atherosclerosis*, Niseda, G.; Lewis B.; Paoletti, R (ed.) New York Raven Press, 1980.
102. **Millies, M. J.; P. S. Gartside; L. Glatfelter, et al.:** Effects of probucol on plasma cholesterol, high and low density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-I and A-II in adults with primary hypercholesterolaemia. *Metabolism* 29: 956, 1980.
103. **Leloir, J.; S. Du-Brunill-Ouido; S. Lussier-Cacan, et al.:** Diet and probucol in lowering cholesterol concentrations in patients with familial type II hyperlipoproteinemia. *Arch Int Med* 137: 1429, 1977.
104. **Me Caughan, D.:** The long term effects of probucol on serum lipid levels. *Arch Int Med* 1: 141, 1981.
105. **Troertle, G.; J. Guerigian; S. Sobei, et al.:** Probucol and the QT interval. *Lancet* 1: 1179, 1982.
106. **Martz, B. L.:** Probucol and the QT interval. *Lancet* 1: 1365, 1982.
107. **Nash, D. T.:** Gemfibrozil: a new lipid lowering agent. *J Med* 11: 107, 1980.
108. **Grundy, S. M.:** Hypertriglyceridemia: mechanism, clinical significance and treatment. *Clin Med North Am* 66: 519, 1982.
109. **Kane, J. P.; M. J. Malloy:** Treatment of hypercholesterolemia. *Clin Med North Am* 66: 537, 1982.
110. **Noosed, G.; B. Lewis; P. Paoletti (editores):** Diets and Drugs in Atherosclerosis. New York Raven Press, 1980.
111. **Jajannathen, S. N.; W.E. Connor; W.H. Baker et al.:** The turnover of cholesterol in human atherosclerotic arteries. *J Clin Invest* 54: 366, 1974.
112. **Samuel, P.; W. Perl; C.M. Holtzman et al.:** Longterm Kinetics of serum and xanthom cholesterol radioactivity in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 51: 266, 1972.

113. *Armstrong, M. L.; M. B. Megan*: Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Cir Res* 30: 675, 1972.
114. *Armstrong, M. L.; E. D. Warner; W. E. Connov*: Regression of coronary atheromatosis in rhesus monkeys. *Cir Res* 27: 59, 1970.
115. *De Palma, R. C.; E. M. Bel Ion; L. Kelin et al.*: Approaches to evaluating regression of experimental atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* 82 : 459, 1977.
116. *Daoud, A. S.; S. Jarmlych; J. M. Angustyn et al.*: Regression of advanced atherosclerosis in swine. *Arch Pathol Lab Med* 100: 372, 1976.
117. *De Palma, R. G.; W. Insult; E. M. Bellom et ah*: Animal models for the study of progression and regression of atherosclerosis. *Surgery* 72 : 268, 1972.
118. *Buchwald, H.; R. B. Moore; R. L. Vareo*:The partial ileal bypass operation in treatment of the hyperlipidemia. *Adv Esp Med Biol* 63: 221, 1975.
119. *Barndt, R.; D. H. Blankenhorn; D. W. Crawford et al.*: Regression and progression of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. *Ann Int Med* 86: 139, 1977.
120. *Blankenhorn, D. H.; S. H. Brook; R. H. Seher et ah*: The rate of atherosclerosis changes during treatment of hyperlipoproteinemia. *Circulation* 57 : 355, 1978.
121. *Basta, L. L.; C. Williams; H. M. Koschos et ah*: Regression of atherosclerosis ste-* nosing lesions of the renal arteries and spontaneous cure systemic hypertension through control of hyperlipidemia. *Ann J Med* 61: 420, 1976.
122. *De Palma, R. G.; A. W. Clowes*: Interventions in atherosclerosis: a review for surgeons. *Surgery* 84: 175, 1978.
123. *Wright, I. S.*: Correct levels of serum cholesterol: average vs. normal vs. optimal. *JAMA* 236: 261, 1976.
124. *Dayton, S.; M. L. Pearce; S. Hashimoto et ah*: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 40 (suppl 2): 63, 1969.
125. *Stamler, J.*: Acute myocardial infarction. Progress in primary prevention. *Br Heart J* 33 (suppl): 145, 1971.
126. *Turpeinen, O.; M. Miettinen; M. J. Kawonen et ah*: Dietary prevention of coronary heart disease: longterm experiment I. Observations on male subjets. *Am J Clin Nutr* 21: 255, 1968.
127. *Bierenbaum, M. L.; A. I. Fleischman; R. I. Raichelson et al.*: Ten year experience of modified fat diets on younger men with coronary hearth disease. *Lancet* 1: 1404, 1973.
128. *Leren, P.*: The Oslo diet-heart study. Eleven year report. *Circulation* 42: 935, 1970-
129. *Dock, W.*:Atherosclerosis. Why do we pretend the pathogenesis is mysterious. *Circulation* 50: 647, 1974.
130. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. *JAMA* 231: 360, 1975.
131. *Kuo P. T.; K. Hayase; J. B. Kostis et ah*: Use of combined diet and celestipol In long term (7-7 1/2 years) treatment of patients with type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 59: 199, 1979.
132. *Dorr, A. E.; K. Gundersen; J. C. Schneider et ah*: Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients. Effects on serum cholestrol and mortalities. *J Chrome Dis* 31: 5, 1978.
133. *Hierman, I. I.; K. Velve Byre; h Hohne*:Effect of diet and smoking and intervention in the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 2.1 303, 1981.

Recibido: 9 de septiembre de 1985

Aprobado: 10 de septiembre de 1985

Lic. *Enrique J. Ezcurra*
 Instituto Nacional de Endocrinología
 Zapata y D. Vedado
 municipio Plaza de la Revolución
 Ciudad de La Habana, Cuba