

Figura 25-13. Estructura química de colesterol y esteroles vegetales.

En este punto, cobra importancia considerar la fitoesteroemia, que tiene presentación similar a la hipercolesterolemia por defectos en el citocromo 2p21 y en el casete de unión de las proteínas cotransportadoras ABCG 5 y 8; esta alteración génica podría ser compartida con la hipercolesterolemia familiar, tornándose el incremento de colesterol y LDL rebelde a tratamiento convencional, lo que requeriría hacer un manejo combinado que fortalezca este punto, incluida la reducción de la ingesta de esteroles vegetales.

No se conoce el mecanismo de resecreción intestinal. Las células recién descubiertas tipo Niemann-Pick C1 (NPC1L1) en el borde en cepillo intestinal juegan un papel mayor en la absorción intestinal de colesterol y esteroles vegetales, lo que ha aportado mayor información de su metabolismo (**figura 25-14**).¹⁰

En este punto, la combinación con el fármaco ezetimibe reduce la absorción de colesterol y mejora los defectos del metabolismo de esteroles vegetales, disminuyendo la hipercolesterolemia rebelde en un plazo de dos semanas tras iniciar el tratamiento (ver más adelante).

Los esteroles vegetales disminuyen un 14% el nivel de LDL, pero no mejoran la disfunción endotelial, sino simplemente hay un retraso en el crecimiento y proliferación de células musculares lisas en los primeros estadios de aterogénesis en presencia de sitosterol y campesterol. El resultado final es un cambio favorable de la relación entre colesterol LDL y colesterol HDL en plasma.¹⁰

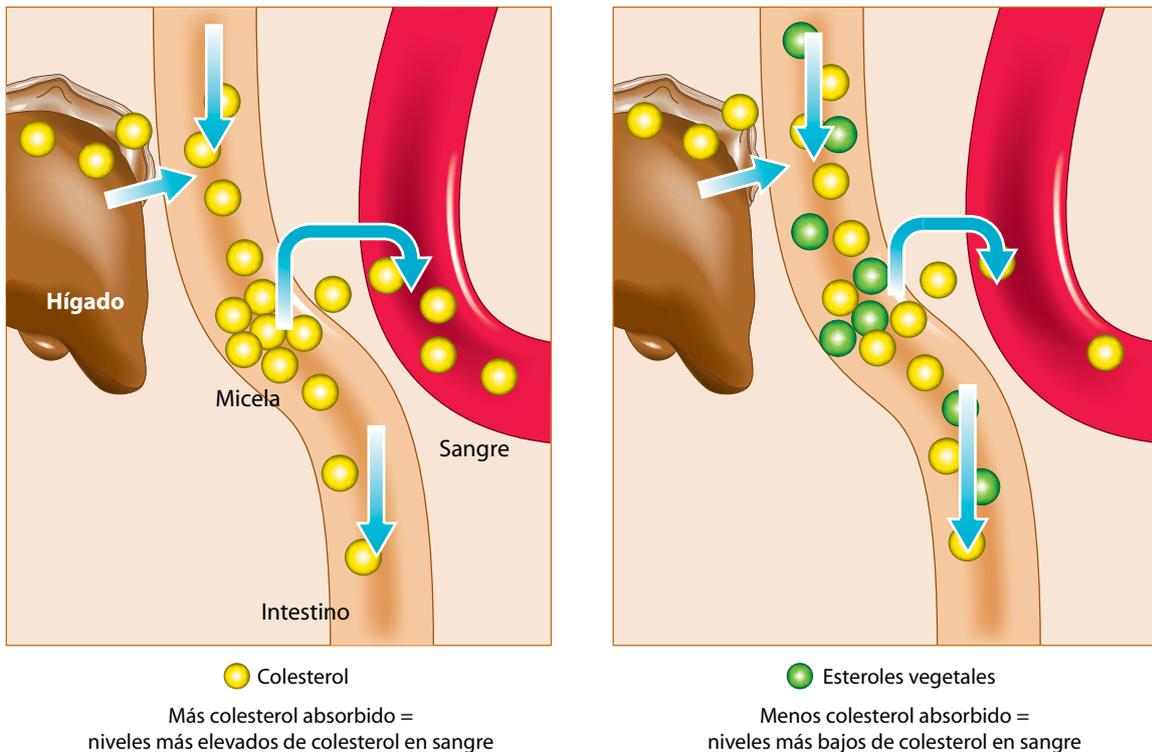


Figura 25-14. Efecto del metabolismo de esteroles vegetales de la dieta y el colesterol LDL.

Otros efectos biológicos de los esteroides vegetales

Además de las acciones sobre el metabolismo lipídico y lipoproteico, los esteroides vegetales afectan a otros procesos metabólicos. El efecto sobre la absorción de vitaminas antioxidantes es quizá el principal “problema” de la ingesta de esteroides. Sin embargo, la revisión de algunas publicaciones puede ayudar a subrayar que es posible esperar otros efectos biológicos protectores importantes de estos compuestos en otro tipo de enfermedades. Este efecto protector se basaría en una serie de mecanismos que incluyen efectos sobre la estructura y función de la membrana en las células tumorales y del hospedador, vías de transducción de señales que regulan el crecimiento del tumor y apoptosis, función inmunitaria del hospedador, y metabolismo del colesterol en el hospedador.

Minerales (calcio y magnesio)

Aunque faltan estudios epidemiológicos y de intervención a gran escala concluyentes, la evidencia acumulada sugiere que el calcio y el magnesio de la dieta pueden tener efectos beneficiosos sobre los lípidos circulantes. El mecanismo de acción sería común a ambos minerales, aunque ha sido más estudiado para el calcio.

El calcio, en forma de catión divalente, puede formar jabones con los ácidos grasos producto de la digestión de los lípidos, así como con los ácidos biliares (necesarios para la dispersión micelar de la grasa de la dieta, previa a su digestión), de modo que reduce el porcentaje de grasa dietética absorbida y favorece la excreción de colesterol y su conversión en ácidos biliares en el hígado.¹¹

LDL y procesos oxidativos

El metabolismo aerobio rinde como subproducto una serie de especies reactivas del oxígeno que pueden reaccionar con macromoléculas celulares (DNA, proteínas, carbohidratos y lípidos), alterándolas.

La producción de especies reactivas aumenta durante las respuestas inflamatoria e inmunitaria, así como por la presencia de prooxidantes en la dieta y en el ambiente (humo de tabaco y otras formas de contaminación). El daño oxidativo a macromoléculas se ha relacionado con numerosas e importantes enfermedades, incluido el cáncer, algunas neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer) y la aterosclerosis.

La conexión entre estrés oxidativo y aterosclerosis es múltiple. Diferentes componentes de las LDL (notablemente ácidos grasos poliinsaturados, colesterol y proteínas) pueden sufrir oxidación, y existe evidencia de que la oxidación de las LDL desempeña un papel crítico en la patogénesis de la aterosclerosis, como se explica en este mismo capítulo.

Además, la acumulación de especies reactivas del oxígeno en el endotelio puede iniciar una respuesta inflamatoria (vía activación del factor de transcripción NF-κB) y promover la disfunción del endotelio.

Para contrarrestar el estrés oxidativo, durante la evolución de los organismos aerobios han surgido mecanismos de defensa que incluyen antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos (figura 25-15).

Un antioxidante se define como cualquier sustancia que, a baja concentración en comparación con la del sustrato oxidable, retrasa o inhibe de manera significativa la oxidación de ese sustrato. Una serie de componentes nutritivos y no nutritivos de los alimentos tienen función antioxidante o posiblemente antioxidante.

Vitamina E. Término que incluye a todos los tocoferoles y tocotrienoles que exhiben la actividad biológica del alfa-tocoferol. Es un antioxidante liposoluble que ejerce sus efectos en las membranas y en las lipoproteínas, brindando protección frente a la peroxidación en cadena de los lípidos, en especial de los ácidos grasos poliinsaturados, que son los más sensibles a ella.

Las principales fuentes dietéticas de vitamina E son los aceites vegetales (soya, maíz, algodón, girasol), los frutos secos y el germen de trigo.

Carotenoides. Son pigmentos presentes en frutas y verduras que podrían funcionar *in vivo* como antioxidantes liposolubles, si bien no se conocen vías para la regeneración de las formas reducidas a partir de las formas oxidadas; la teoría es que los antioxidantes no enzimáticos neutralizan las especies reactivas y ceden a éstas electrones o hidrógenos, con lo que quedan oxidados, y para que puedan seguir funcionando a dosis catalíticas debe poder regenerarse la forma reducida. La actividad antioxidante de los carotenoides es independiente de su actividad como precursores de vitamina A en ciertos animales.

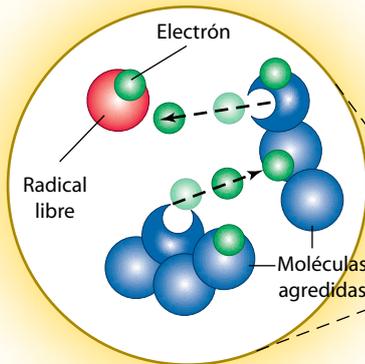
Vitamina C. Es un antioxidante soluble muy potente, capaz de neutralizar diferentes especies reactivas del oxígeno y crítico para la regeneración de la forma reducida de la vitamina E a partir de la forma oxidada (o radical tocoferoxilo, producto de la actividad antioxidante de la vitamina E).

Flavonoides. Incluye flavonoles, flavononas, flavonas, isoflavonas, antocianidinas; son un grupo de antioxidantes polifenólicos solubles que se encuentran en las frutas y verduras de color intenso, y algunas bebidas, como el té, el vino tinto y la cerveza, si bien la biodisponibilidad en estas bebidas es relativamente baja.

Metales esenciales. Un aporte correcto de minerales esenciales es importante para el buen funcionamiento de las defensas frente al daño oxidativo, ya que la actividad de varias enzimas antioxidantes es dependiente de metales como selenio (Se), cobre (Cu), cinc (Zn), manganeso (Mn) y hierro (Fe). Algunos de estos metales, como el cobre y el hierro, pueden tener un efecto prooxidante cuando se encuentran en exceso.

Radicales libres

Son moléculas químicamente inestables producto del funcionamiento normal del organismo y de factores ambientales (humos, radiaciones).

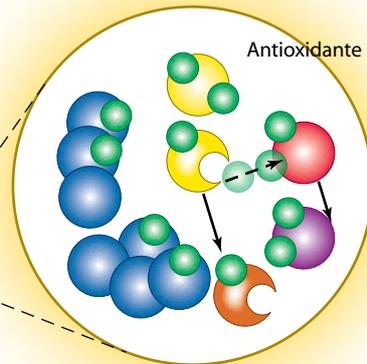
**Cómo actúan**

1. Buscan estabilizarse robándole un electrón a moléculas estables contiguas
2. La molécula agregada se oxida, deja de cumplir su función y se transforma en un nuevo radical libre

Este proceso puede dañar el material genético u otras partes de la célula y causar enfermedades

Antioxidantes

Son moléculas que inhiben la acción destructiva de los radicales libres. Pueden ser enzimas producidas por el organismo o sustancias que provienen de los alimentos

**Cómo actúan**

- Tienen la capacidad de ceder fácilmente un electrón
1. Cuando encuentran un radical libre, le ceden un electrón.
 2. El radical libre se estabiliza, mientras que el antioxidante se oxida y se convierte en una sustancia inocua.

Este proceso evita que se oxiden los demás componentes celulares.

Fuentes de antioxidantes:

- Frutas
- Hortalizas
- Vino tinto (polifenoles)

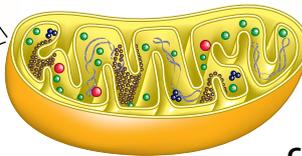


Figura 25-15. Radicales libres y antioxidantes.

No está claro si como consecuencia de su actividad antioxidante o independientemente de ella, algunos antioxidantes dietéticos tienen efectos reguladores que también podrían ser importantes en el contexto de la prevención de la aterosclerosis, al impactar sobre vías de señalización, la actividad de enzimas reguladoras y la expresión de ciertos genes. La vitamina E, por ejemplo, regula la proliferación de las células musculares lisas (cuya proliferación anormal en la pared de los vasos sanguíneos es uno de los procesos de aterogénesis) y el metabolismo del ácido araquidónico (que rinde lípidos reguladores del tono vascular), e inhibe la expresión en células endoteliales de moléculas de adhesión para la unión de leucocitos y plaquetas.

Numerosos estudios epidemiológicos señalan un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular cuando la dieta es rica en antioxidantes, particularmente vitamina E y carotenoides obtenidos en forma de frutas y verduras.

No obstante, los estudios de intervención realizados hasta la fecha, en los cuales se ha analizado el impacto de la suplementación de la dieta con cantidades definidas de uno o varios antioxidantes sobre la prevención de enfermedad cardiovascular en la población general, o sobre la ocurrencia

de nuevos eventos de enfermedad cardiovascular en enfermos ya declarados, son inconsistentes.

A fin de explicar estas discrepancias se ha sugerido que las dietas ricas en antioxidantes pueden estar proporcionando otros principios activos con efecto cardioprotector y que, además, aportan de una manera natural un buen balance entre diferentes tipos de antioxidantes (liposolubles e hidrosolubles). Este balance sería crítico de cara a obtener el beneficio sobre el sistema cardiovascular y podría no ocurrir cuando la dieta se suplementa con cantidades altas de un solo antioxidante.

Además, algunos antioxidantes pueden ser tóxicos al ser consumidos en exceso, ya sea en la población general o en determinados subgrupos. Al menos *in vitro*, las vitaminas C y E pueden actuar como prooxidantes cuando están en concentraciones elevadas y pueden darse también efectos tóxicos independientes de la actividad prooxidante.

Nutrientes con impacto sobre las funciones hemostática y endotelial

El endotelio vascular (la capa de células que delimita los vasos sanguíneos y está en contacto directo con la sangre)

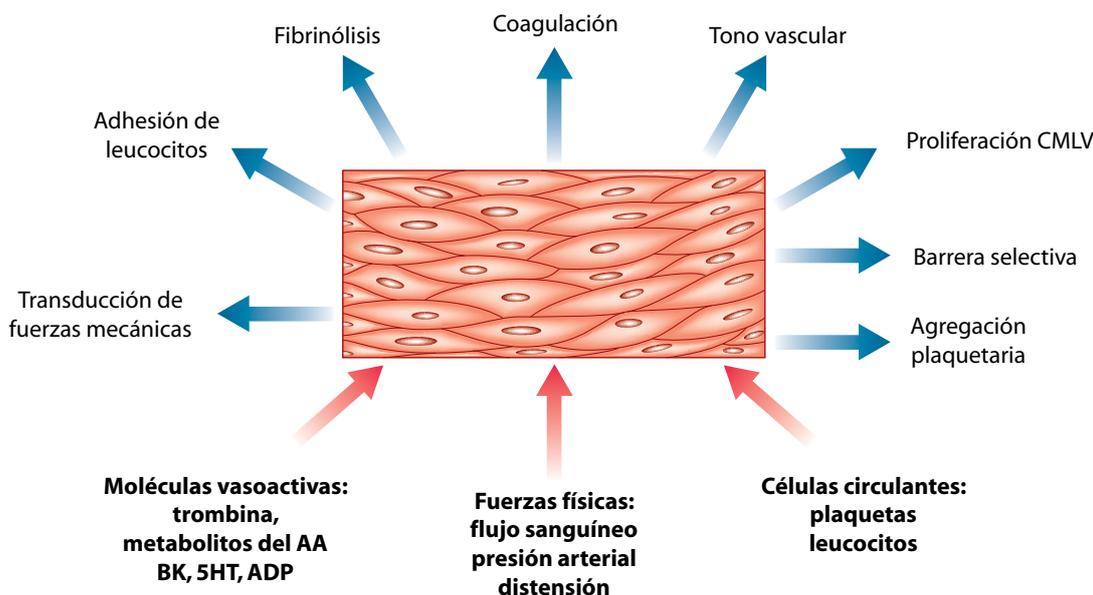


Figura 25-16. Funciones del endotelio.

desempeña importantes funciones fisiológicas como proporcionar una superficie no trombogénica para el flujo sanguíneo, producir sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras que controlan la musculatura lisa vascular, y prevenir la adhesión de células sanguíneas (leucocitos, plaquetas; **figura 25-16**).

Prácticamente todos los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión, resistencia a la insulina, hiperhomocisteinemia) pueden alterar la función endotelial.

En respuesta a una variedad de estímulos patológicos (incluidas las citosinas inflamatorias, especies reactivas del oxígeno, LDL oxidadas y lipoproteínas muy ricas en triacilgliceroles), las células endoteliales pueden “activarse”, aumentando la expresión de moléculas (glicoproteínas) de superficie a las cuales se adhieren los monocitos sanguíneos. Esto podría desempeñar un papel importante en las primeras fases de la aterogénesis, durante la cual se forman las células espumosas subendoteliales.

La activación del endotelio se acompaña de un aumento de la concentración en plasma de moléculas de adhesión solubles (que se liberan desde la superficie endotelial), lo que se observa en pacientes con enfermedad cardiovascular y en personas en quienes concurren factores de riesgo, pero que aún no han manifestado la enfermedad (**figura 25-17**).

Otro aspecto de la disfunción endotelial que puede contribuir a la aterogénesis es la inhibición de la producción de óxido nítrico. Este gas tiene un efecto neto antiaterogénico, dado que favorece la vasodilatación (al controlar a la baja la presión sanguínea), reduce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio e inhibe la agregación plaquetaria

y la proliferación de las células que forman la musculatura lisa vascular. El estrés oxidativo en el endotelio disminuye la producción de óxido nítrico, además de consumirlo por reacción directa de las especies reactivas con el gas. También hay evidencia de que la hipercolesterolemia reduce la producción de óxido nítrico en el endotelio.

Un tercer aspecto importante es la alteración de la actividad antitrombótica y anticoagulante del endotelio, y en general de la función hemostática, que puede facilitar la formación de trombos. El endotelio intacto secreta factores que inhiben la agregación de las plaquetas circulantes. Las lesiones en el endotelio destapan sitios de unión para las plaquetas que pueden entonces activarse y secretar una serie de compuestos procoagulantes y se agregan entre sí, proporcionando el núcleo físico sobre el que se formará el coágulo. Las plaquetas activadas también secretan tromboxano A2 (un potente vasoconstrictor), factores de crecimiento y citosinas que estimulan la migración y proliferación de células musculares lisas.

La activación plaquetaria permite controlar las hemorragias, pero puede contribuir a la progresión de las placas ateroscleróticas y a las complicaciones clínicas de la aterosclerosis. La evidencia emergente sugiere que las altas concentraciones circulantes de factores hemostáticos protrombóticos (factor VII, fibrinógeno, inhibidor 1 del activador del plasminógeno) se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Las funciones hemostática y endotelial pueden verse influidas por factores dietéticos, como grasa total, grasa saturada, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, vitaminas antioxidantes, arginina y ácido fólico.^{11,12}

	Nomenclatura y significado histológico	Progresión de aterosclerosis	Inicio	Mecanismo principal	Signos clínicos
Disfunción endotelial	Lesión inicial Histológicamente normal Infiltrado de macrófagos Células espumosas aisladas		A partir de la primera década	En mayor grado por la adición de lípidos	Sin signos clínicos manifiestos
	Estría grasa Acumulación intracelular de lípidos		A partir de la tercera década		
	Lesión intermedia Acumulación intracelular de lípidos Depósitos externos de lípidos				
	Ateroma Acumulación intracelular de lípidos Núcleo de lípidos extracelulares			A partir de la cuarta década	Aumento del músculo liso y el colágeno
	Fibroateroma Núcleos lipídicos simples o múltiples Capas de fibrosis o calcificación		Trombosis o hematoma		
	Lesión complicada Defectos de superficie Hemorragia o hematoma Trombosis				

Figura 25-17. Edad, disfunción endotelial y progresión de la aterosclerosis.

Lípidos totales

Hay evidencia de que a la ingesta de una comida rica en grasa le sigue un aumento de la actividad en plasma del factor procoagulante VII. Este efecto parece estar mediado por la hipertrigliceridemia propiciada por tales comidas, ya que las lipoproteínas muy ricas en triacilgliceroles inician eventos que determinan la activación del factor VII. Para algunos autores, la activación del factor VII es la misma independientemente de la calidad de la grasa ingerida, mientras para otros es menor cuando la grasa es rica en ácido oleico que cuando lo es en ácidos grasos saturados y poliinsaturados.

Ácidos grasos saturados

Podrían favorecer un aumento de la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio; también favorecen la reactividad plaquetaria e incrementan el factor VII, aumentando la procoagulación.

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6

Estudios *in vitro* (en células endoteliales en cultivo) han revelado efectos potencialmente beneficiosos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga sobre la función endotelial, al reducir tanto la expresión de moléculas de adhesión como la unión de monocitos a las células endoteliales, y aumentar la producción de óxido nítrico. Además, en modelos animales, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 prolongan el tiempo de sangrado y en humanos hay evidencia epidemiológica de que su consumo favorece la reducción de las concentraciones circulantes de factores hemostáticos procoagulantes (fibrinógeno, inhibidor 1 del activador del plasminógeno).

Los estudios de intervención en humanos han confirmado, en general, una mejora de la vasodilatación dependiente de endotelio con el consumo de omega-3, pero aportan

resultados inconsistentes en cuanto a un posible efecto de reducción de la activación endotelial. De hecho, en algunos estudios se han detectado aumentos de la concentración plasmática de determinados tipos de moléculas de adhesión con el consumo de omega-3, lo que se ha relacionado con la alta sensibilidad de estos ácidos grasos a la peroxidación (las LDL ricas en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 se oxidarían con relativa facilidad, en especial si hay un déficit de vitaminas antioxidantes, y las LDL oxidadas estimulan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio), por lo que su indicación deberá ser seguida de forma cuidadosa.

Los mecanismos por los cuales los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 afectan a la función endotelial no están totalmente dilucidados. Se sabe que la mayor parte de los efectos requieren la incorporación de los omega-3 a los fosfolípidos de membrana.

El contenido en ácidos grasos poliinsaturados puede afectar a la fluidez de las biomembranas y, además, el abanico de lípidos reguladores (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos) derivados de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 de membrana es distinto; por ejemplo, a partir del ácido araquidónico (omega-6) se forma tromboxano A2, que favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, mientras que a partir de EPA (omega-3) se forma tromboxano A3, que no tiene estos efectos. Cabe pensar asimismo en efectos directos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la expresión génica en las células endoteliales (**figura 25-18**).

Aceite de oliva

Tanto el ácido oleico como otros componentes del aceite de oliva tienen efectos potencialmente cardiosaludables. Además de los posibles efectos (menores, pero positivos) del ácido oleico sobre el perfil lipídico del plasma, se ha descrito que el ácido oleico inhibe la expresión de moléculas de adhesión y la respuesta inflamatoria en el endotelio, y reduce la activación del factor procoagulante VII que sigue a la ingesta de grasa. Además, el aceite de oliva virgen contiene compuestos fenólicos con actividad antioxidante, en concreto hidroxitiroso y oleuropeína. Todo ello podría contribuir a explicar la baja incidencia de enfermedad cardiovascular en las poblaciones con “dieta mediterránea”, uno de cuyos pilares es el elevado consumo de aceite de oliva (como alternativa, en muchas fórmulas culinarias, a la grasa saturada).

Otros aceites vegetales

Los aceites vegetales son, en general, ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega-6. Algunos como los aceites de lino, ciertas variedades de colza, soya y nueces también aportan cantidades sustanciales de ácido linolénico, precursor en animales de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga.

Peces de aguas frías

Los pescados grasos son ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga, sobre todo los peces que viven

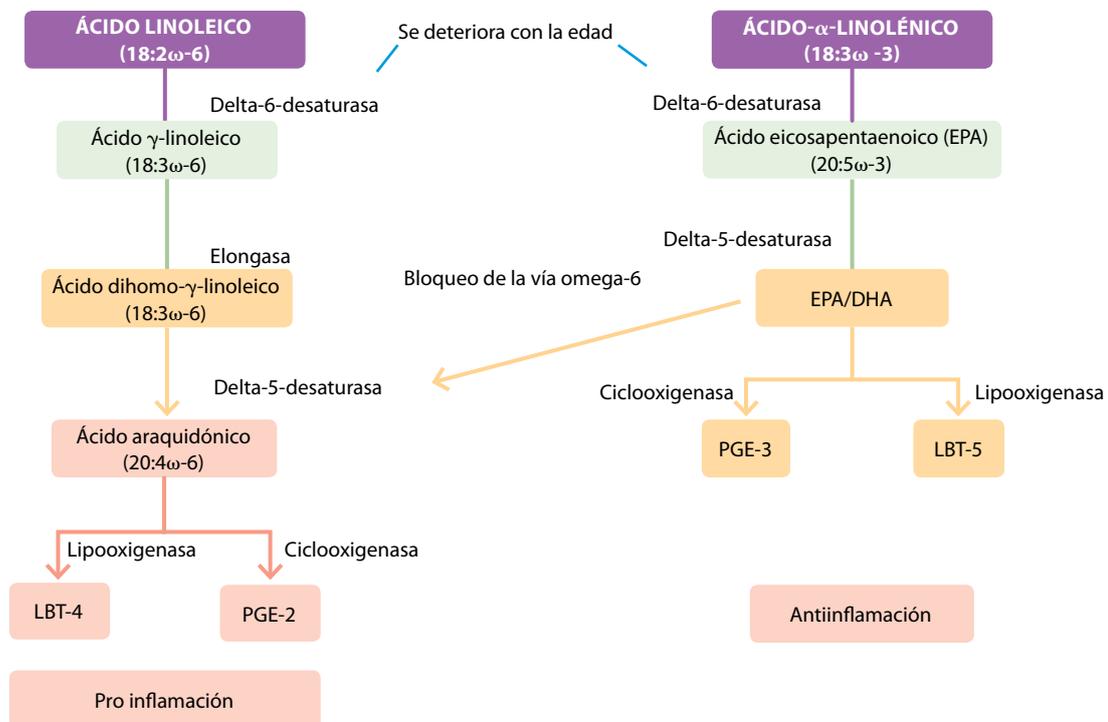


Figura 25-18. Vía metabólica de ácidos grasos omega-3 y omega-6.

en aguas frías (salmón, trucha, atún), y las recomendaciones dietéticas para la prevención de la salud cardiovascular van en el sentido de aumentar su consumo. Por ejemplo, la recomendación de la American Heart Association es de al menos dos veces por semana.

No obstante, los pescados marinos suelen tener concentraciones notables de contaminación por mercurio, un metal pesado que puede neutralizar los efectos positivos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, lo que puede provocar efectos deletéreos. Cabe señalar que no todas las especies de peces son igualmente sensibles a la contaminación por mercurio (lo son sobre todo los grandes peces depredadores) y que los suplementos alimenticios de aceite de pescado no tienen este problema, por lo que pueden ser una excelente alternativa.

Otros nutrientes con efecto hipolipemiante y modificadores de riesgo cardiovascular

Arginina

La arginina es un aminoácido semiesencial para el humano y es sustrato para la producción de óxido nítrico por las óxido nítrico sintasas. En modelos animales de hipercolesterolemia, la suplementación con arginina mejoró la vasodilatación dependiente de endotelio y redujo la agregación plaquetaria, la adhesión de monocitos y el desarrollo de la aterosclerosis.

Estudios de intervención en humanos, aunque todos ellos a pequeña escala, apuntan a una ligera mejora de marcadores de función endotelial con la suplementación con arginina.

Antioxidantes

Los antioxidantes pueden tener efectos positivos sobre la función endotelial, derivado en parte de su acción como antioxidantes. En estudios *in vitro*, reducen la expresión de moléculas de adhesión y la adhesión de monocitos al endotelio, y favorecen la vasodilatación dependiente de endotelio, al propiciar el mantenimiento de concentraciones elevadas de óxido nítrico.

También hay evidencia clínica en humanos, procedente de estudios de intervención a corto plazo, de que la suplementación con vitaminas antioxidantes E y C mejora aspectos de la función endotelial, como la adhesión de monocitos, la concentración de moléculas de adhesión circulantes y la vasodilatación dependiente de endotelio.

Ácido fólico

Tener niveles adecuados de ácido fólico favorece la reducción de los títulos circulantes de homocisteína, que se están

consolidando como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.

Además, algunos estudios han referido acciones beneficiosas del ácido fólico sobre la función endotelial independientes de su efecto sobre la homocisteinemia. En concreto, podría tener propiedades antioxidantes, al neutralizar especies reactivas, y estimular la producción de óxido nítrico al activar directamente a la enzima que lo produce, la óxido nítrico sintasa. Hay datos de que una dosis baja del mismo es factor de riesgo cardiovascular independiente al resto de variables.

Nutrientos con impacto sobre la homocisteinemia

Las concentraciones elevadas de homocisteína en sangre podrían constituir un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. La evidencia incluye diversos estudios que señalan títulos elevados de homocisteína en pacientes de enfermedad cardiovascular y un peor pronóstico. Esto se correlaciona con una incidencia mayor de enfermedad cardiovascular en la población general, y en especial en fumadores e hipertensos, y estudios en modelos animales muestran que la elevación experimental de la homocisteinemia causa disfunción e inflamación del endotelio vascular y aterosclerosis (**figura 25-19**).

La homocisteína podría contribuir a la aterosclerosis al promover la formación de coágulos, la proliferación de las células que componen la musculatura lisa vascular, la adhesión de monocitos al endotelio y una modificación de las LDL que facilita su oxidación y captación por los macrófagos, lo cual reduce la producción de óxido nítrico, y mediante su autooxidación, que rinde radicales libres lesivos para el endotelio que aumentan el estrés oxidativo en éste.

Algunos autores piensan que la hiperhomocisteinemia es un agente causal de la aterosclerosis, mientras que otros la consideran secundaria y coadyuvante al aumento de LDL

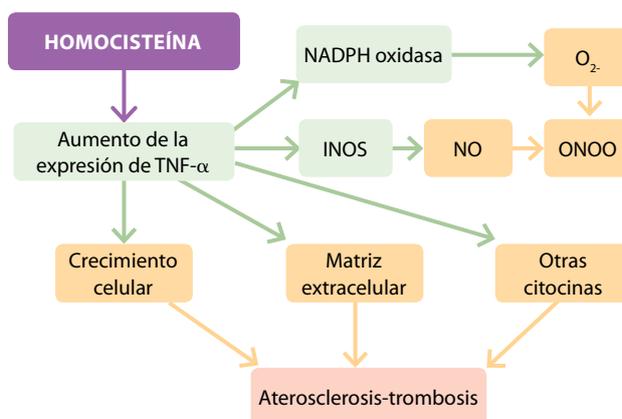


Figura 25-19. Hiperhomocisteinemia, aterosclerosis y disfunción endotelial.

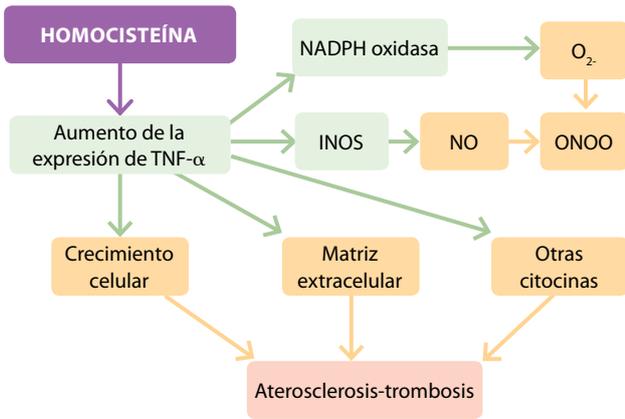


Figura 25-20. Metabolismo de la homocisteína.

en cualquier dislipidemia. Asimismo, se observa cuando existe algún grado de disfunción renal (la cual compromete la eliminación de homocisteína por la orina, de modo que aumentan sus concentraciones en sangre).

La homocisteína es un producto del metabolismo de aminoácidos azufrados; en concreto, se forma por desmetilación de la metionina (figura 25-20).

No tiene ninguna función fisiológica conocida y es metabolizada mediante dos vías diferentes, ambas dependientes de vitaminas por remetilación a metionina, dependiente de

folato y B₁₂, y transulfuración a cistationina por reacción con serina, dependiente de vitamina B₆ (figura 25-21).

Se sabe que un correcto estatus en folato, B₁₂ y B₆, y un balance adecuado entre la ingesta de proteínas de origen animal (más ricas en metionina que las de origen vegetal) y de dichas vitaminas, puede ayudar al mantenimiento de la homocisteinemia dentro del rango que se considera normal (hasta 14 μmol/L).

Muchos estudios destacan la asociación entre bajas concentraciones de ácido fólico, B₆ y B₁₂, y elevadas de homocisteína en sangre. Asimismo, se han efectuado algunos estudios de intervención a pequeña escala que sugieren que la suplementación con estas vitaminas puede mejorar el estado de los afectados de enfermedad cardiovascular.

La American Heart Association desaconseja el uso de suplementos de folato y vitaminas del grupo B para la prevención de la enfermedad cardiovascular, recomendando y haciendo hincapié en que, en su lugar, una dieta saludable y equilibrada que incluya diariamente suficientes frutas y verduras (cítricos, tomates, vegetales de hoja verde y cereales que son buenas fuentes de ácido fólico, así como la yema de huevo) asegurará el aporte suficiente de dichos nutrientes.

En todo caso, hay que decir que la ingesta recomendada de ácido fólico se ha revisado recientemente al alza, pasando de 200 a 400 μg/día, y que desde 1998 en Estados Unidos se enriquece la harina de trigo con ácido fólico a fin de suministrar un extra de 100 mg/día por dieta media.

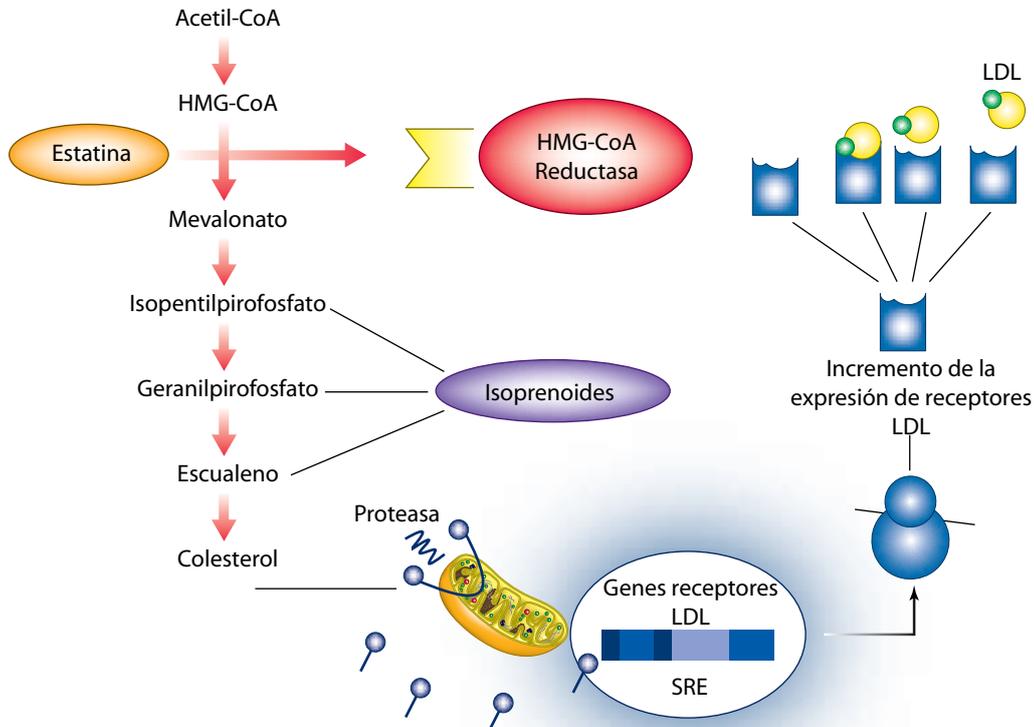


Figura 25-21. Mecanismo de acción de las estatinas.

Nutrientes con impacto sobre la presión sanguínea

La presión sanguínea es uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más importante que puede variar con cambios en la dieta y el estilo de vida y que muestra correlación intrínseca a hipercolesterolemia. Los estudios de intervención realizados permiten concluir que la morbilidad y mortalidad total por enfermedad cardiovascular disminuyen de forma significativa con la reducción de la presión sanguínea.

La conexión entre hipertensión y aterosclerosis no está totalmente dilucidada; cabe pensar que una presión sanguínea elevada favorezca la presencia de lesiones en el endotelio, sobre todo en bifurcaciones y curvas, pero sin duda hay otros mecanismos patógenos implicados. En este sentido, hay evidencia de que la hipertensión favorece también el estrés oxidativo y la inflamación del endotelio, y la angiotensina II (elevada en la hipertensión) promueve el crecimiento de las células musculares lisas.

El sodio es el principal catión extracelular y una ingesta elevada puede propiciar un aumento del volumen sanguíneo (a fin de mantener el electrolito diluido) y de la presión sanguínea. El fenómeno es más notorio en personas sensibles a la sal. El potasio, por su parte, tiene un efecto hipotensor, confirmado en estudios epidemiológicos y de intervención, lo que se explica porque facilita la eliminación de sodio por la orina, y con ello la reducción del volumen sanguíneo, disminuye la vasoconstricción y mejora la relajación de los vasos sanguíneos dependiente e independiente de endotelio.

El calcio dietético tiene un efecto hipotensor, confirmado en estudios epidemiológicos y de intervención; puede actuar por distintos mecanismos, que convergen en un efecto vasodilatador, incluyendo cambios en la permeabilidad de las membranas, en la concentración de hormonas reguladoras de calcio (parathormona, vitamina D activa), la modulación de la actividad del sistema nervioso simpático, y en el metabolismo de otros electrólitos.⁸

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 tienen un ligero efecto hipotensor en las personas hipertensas, mismo que se atribuye al hecho de que favorecen la reducción de las concentraciones de tromboxano A₂, un lípido regulador vasoconstrictor. Asimismo, se ha sugerido que los ácidos grasos poliinsaturados pueden tener un papel en la prevención de arritmias.

La función de la proteína de la dieta sobre la presión sanguínea es controvertida, ya que los estudios prospectivos no son concluyentes, pues algunos muestran un efecto negativo y otros un efecto positivo.

Algunas medidas dietéticas eficaces para controlar la hipertensión, validadas en el estudio DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), van encaminadas a reforzar el alcance de peso ideal, prevenir obesidad con control per-

manente de niveles de LDL, reducir la ingesta de sodio, aumentar la ingesta de potasio y calcio mediante el consumo adecuado de frutas, verduras y lácteos bajos en grasa, así como disminuir el consumo de alcohol.

Frutos secos

Los frutos secos son alimentos muy ricos en grasa. No obstante, varios estudios prospectivos han mostrado una relación inversa entre consumo de frutos secos y riesgo de enfermedad.

Estos frutos propician una reducción del colesterol LDL y de la relación entre éste y el colesterol HDL cuando, sin aumentar la ingesta calórica total, se incrementa la proporción de calorías de la dieta aportadas por frutos secos.

Este hecho resalta la importancia de distinguir entre los diferentes tipos de lípidos en los frutos secos. La mayoría de esos lípidos son monoinsaturados y poliinsaturados. Las nueces, en particular, son una buena fuente de ácido linoléico (precursor de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga). Además, los frutos secos son relativamente ricos en otros componentes cardiosaludables, incluyendo proteína vegetal rica en arginina, magnesio, potasio, vitamina E y fibra.

Soya

La soya tiene un efecto hipolipémico y reduce la trigliceridemia y el colesterol total a expensas del colesterol LDL. Es rica en proteínas y contiene, además, cantidades sustanciales de ácido linoléico y de fitoestrógenos, incluyendo isoflavonas y fitoesteroles, sin que exista consenso sobre cuál es el principio activo que explica su efecto hipolipémico: la proteína (por su composición particular de aminoácidos), los fitoestrógenos o la combinación de ambos.

Ajo

El ajo se ha utilizado con fines medicinales desde hace 35 siglos. Se le atribuyen efectos beneficiosos que mejoran el perfil lipídico del plasma, inhiben la agregación plaquetaria, incrementan la actividad fibrinolítica (desintegración de coágulos) y reducen la presión sanguínea.

Sin embargo, no todos los estudios de intervención realizados han confirmado lo anterior. Un problema en este tipo de estudios es que muchos de los componentes activos del ajo son inestables y pueden alterarse como consecuencia del procedimiento de extracción (cuando se administran extractos) y con el almacenamiento.

Frutas y verduras

El consumo de frutas y verduras es beneficioso porque aporta fibra, fitoesteroles y fitoesteranos, vitaminas antioxidantes

(carotenoides, vitamina C) y ácido fólico, y porque tienen una alta relación entre K^+ y Na^+ , lo que es muy interesante de cara al control de la hipertensión. Además, tienen un bajo contenido calórico, por lo que son adecuadas para el control del peso y la obesidad.

Los patrones dietéticos caracterizados por una elevada ingesta de frutas y verduras se asocian a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular e hipertensión, y la Organización Mundial de la Salud atribuye un 4.9% de las muertes y 1.8% de reducción de la esperanza de vida a un consumo insuficiente de frutas y verduras. A su vez, la American Heart Association recomienda consumir cinco raciones diarias de frutas y verduras.

Alcohol y vino tinto

Numerosos estudios prospectivos sugieren que un consumo moderado de alcohol, independientemente del tipo, se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, en comparación con la abstinencia total.

Hay evidencia de que el alcohol incrementa las concentraciones de las HDL, pero posteriormente se comprobó que la fracción de las HDL que aumenta no es la antiaterogénica; de forma alternativa, el alcohol podría inhibir la activación plaquetaria. En todo caso, cabe decir que un consumo excesivo de alcohol puede agravar la hipertrigliceridemia, aumentar la presión sanguínea y causar adicción y una lesión hepática, entre otras muchas complicaciones.

La American Heart Association no recomienda su consumo para el control de la enfermedad cardiovascular y sugiere que, en todo caso, se limite a dos bebidas al día para los hombres y una para las mujeres (consumo moderado de alcohol).

El vino tinto parece ser especialmente eficaz en la protección frente a la enfermedad cardiovascular. El vino tinto es rico en flavonoides, como la quercetina, derivados de la piel de las uvas, que no se encuentran en el vino blanco y tienen acción antioxidante. Su consumo moderado regular resulta en una mayor incorporación de estas sustancias en las LDL, que quedan relativamente protegidas frente a la oxidación. Asimismo, se ha descrito que el vino tinto estimula la actividad de la enzima antioxidante paraoxonasa en modelos animales, en los cuales la ingesta de vino frenó el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas.

El consumo de vino tinto se ha relacionado con la “paradoja francesa”, que hace referencia al hecho de que los franceses, grandes consumidores de vino tinto, tienen una mortalidad por enfermedad cardiovascular relativamente baja, a pesar de que su consumo de grasa saturada y colesterol es muy elevado. El consumo moderado de alcohol es de una copa al día (60 ml/día); mientras que la dosis para tener el efecto antioxidante real es de cuatro copas (dos manzanas rojas aportan la misma cantidad sin el riesgo de consumo

excesivo de alcohol); por tal motivo no se prescriben bebidas alcohólicas para este efecto, y no es ético prescribirlas; en su lugar, se deben recomendar las fuentes principales de antioxidantes, como lo son frutas o verduras de color intenso.

Tratamiento farmacológico para control de LDL

Consideraciones

Dado que se logran mejores resultados usando una terapia médico-nutricional, la HF debe ser tratada con un plan nutricional personalizado y de manera simultánea con terapia farmacológica adecuada al paciente. En seguida se revisan los efectos de los fármacos usados en este tratamiento.

Estatinas

Inhibidoras de la síntesis de colesterol en células hepáticas, al aumentar la expresión del receptor de LDL (RLDL) y bloquear el paso limitante de la síntesis de colesterol (la hidroximetil ácido glutárico coenzima A, HMGCoA), lo que resulta en la disminución de los niveles séricos e intracelulares de colesterol. La reducción irá desde 50 hasta 20%, dependiendo de la estatina que se trate. La estatina más potente es la rosuvastatina (aún en estudio para su utilización comercial; **figura 25-21**).³

Son el único grupo de medicamentos que han demostrado disminuir la mortalidad y prevalencia de enfermedad cardiovascular hasta en 30 a 34%, asociada a la dislipidemia por su efecto directo en la reducción de LDL. El efecto va directamente asociado al tipo y dosis de estatina que se trate (**cuadro 25-6**).

Contraindicaciones

Absolutas. Enfermedad hepática crónica o activa, aunque se podría considerar en los casos no graves una estatina hidrofílica (pravastatina o rosuvastatina).

Relativas. Uso concomitante de ciclosporina, macrólidos, antifúngicos u otros inhibidores de citocromo P450. El uso de niacina concomitante puede inducir hepatotoxicidad e incrementar el riesgo de miopatía.

La insuficiencia renal crónica puede ser otro aspecto a considerar por el retraso de la eliminación, aunque no es contraindicación. Asimismo, la diabetes mellitus la polifarmacia y el uso de verapamilo, amiodarona, jugo de uva y/o alcohol, debido a incremento en su potencial adverso.

Aspectos a vigilar

Rabdomiólisis. Polineuropatía periférica. Considere discontinuarlo sólo si la creatinfosfocinasa (CPK) incrementa más de 10 veces su basal, monitorizar semanalmente y una

Cuadro 25-6. Estatinas, posología, efectos, metabolismo, citocromo P450, correlación con alimentos.¹

Estatina	Dosis	% disminución de LDL	Solubilidad	Citocromo P450	Efecto de la comida sobre la absorción
Atorvastatina	10 mg	37	Lipofílica	3 A4	Ninguno
	20 mg	43			
	40 mg	49			
	80 mg	55			
Fluvastatina	20 mg	21	Lipofílica	2 C9	Ninguno
	40 mg	27			
Lovastatina	10	21	Lipofílica	3 A4	Incrementa
	20	29			
	40	37			
	80	55			
Pravastatina	10	20	Hidrofilica		Disminuye
	20	24			
	40	29			
	80	33			
Simvastatina	5	23	Lipofílica	3 A4 y A5	Ninguno
	10	27			
	20	32			
	40	37			
	80	42			
Rosuvastatina	5	38	Hidrofilica	Limitado 2 C9	Ninguno
	10	43			
	20	48			
	40	53			

vez que descienda tres veces su basal, se podrá reiniciar el tratamiento.

La coenzima Q adicional es protectora y reduce los síntomas musculares, aunque aún se requiere mayor aporte de estudios clínicos.

Es importante considerar que está catalogada como teratógeno clase X en embarazo, ya que induce anomalías en el sistema nervioso central y extremidades asociadas a exposición durante el tercer trimestre.¹ Las estatinas, en general, son seguras y no dañan el crecimiento ni desarrollo sexual de los niños.⁵

Resinas

Son sinérgicas a las estatinas. Disminuyen desde 10 a 15% hasta un 30% los niveles de la LDL al unirse a las sales biliares en íleon terminal, lo cual disminuirá la reabsorción a este nivel. Pueden utilizarse en combinación con estatinas u otras resinas. Son útiles en mujeres lactando, niños y pacientes con enfermedad hepática.¹

- **Colestiramina.** Inhibe la reabsorción de sales biliares. Tiene efectos gastrointestinales importantes que podrían limitar la adherencia a tratamiento por parte del paciente.³

- **Colesevalam.** Inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, su efecto es dosis dependiente.³

- **Colestipol.**

- **Ezetimibe.** La ezetimibe se une a las proteínas NPC1L1 e inhibe la absorción en proteínas como aminopeptidasa N, presentes tanto en hepatocitos e intestino; asimismo inhibe la absorción de colesterol y esteroides vegetales a partir de la bilis en la circulación enterohepática, de modo que promueve la síntesis de mayor cantidad de receptores de LDL, favorece su sobrerregulación y la depuración de colesterol LDL en la circulación sistémica, disminuyendo así los niveles plasmáticos (**figura 25-22**). Con 10 mg por día disminuye un 18% de LDL, con un incremento adicional de 9 a 14% (dependiendo de la estatina con la cual se combine), lo que minimiza también el riesgo de miopatía y disfunción hepática.

El gemfibrozil y el fenofibrato aún se encuentran en etapa experimental.^{1,10}

Efectos adversos

Constipación, distensión abdominal, disminuyen la absorción de vitaminas liposolubles dependientes de micelas; debe tenerse precaución de espaciar el medicamento hasta 1 hora antes o 3 horas después de los alimentos.

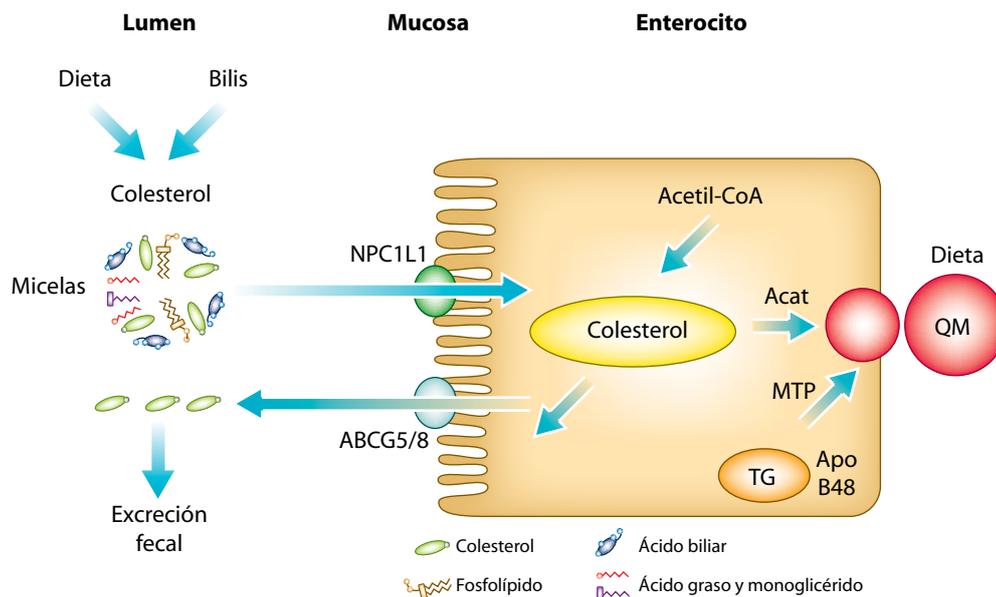


Figura 25-22. Mecanismo de acción de ezetimibe.

Niacina o ácido nicotínico

Su efecto depende de la dosis, puede reducir el nivel de LDL hasta 10 a 25% e incrementar las HDL de 15 a 35% del basal.

Inhibe la producción hepática de VLDL (colesterol de muy baja densidad), y por lo tanto la producción de LDL. Retarda la depuración de HDL y disminuye la transformación de HDL a VLDL.

Dosis. Desde 1.5 hasta 3 g/día dividida en 2 o 3 tomas, de acuerdo a la presentación, esto con inicio de 100 mg cada 8 horas e incrementos de 100 mg por día hasta la dosis total deseada.

Efectos adversos. Pobre tolerancia. Toxicidad hepática, induce resistencia a la insulina, induce hiperglucemia, hiperuricemia e hiperhomocisteinemia. Tiene interacción disminuyendo la dosis de aspirina ingerida.¹

Otros tratamientos

Aféresis de LDL

Consiste en la remoción de LDL circulante por intercambio plasmático y cromatografía por afinidad. Todas las APOB son removidas con reducción de 53 a 75% de LDL.

Indicación. Hipercolesterolemia grave y refractaria con resistencia al tratamiento. Generalmente en homocigotos o heterocigotos en quienes falló el tratamiento. Espera y puente a trasplante hepático.¹

Terapia génica

Hoy día se ensaya la inserción de un receptor VLDL vía vector tipo adenovirus, de la que aún está por verse los re-

sultados a largo plazo. Se ha denotado buen control de la aterogénesis.

En pruebas, se ha infundido hepatocitos vía portal con la información modificada; 3 de 5 pacientes han respondido de forma favorable y prolongada, aunque no ha terminado el ensayo clínico y hay ciertos problemas de seguridad en la técnica de inserción.¹

Complicaciones

Lipoproteína de baja densidad y aterosclerosis

La anomalía de LDL es el factor mayor para aterosclerosis, y la retención subendotelial de la LDL es el factor inicial. La interacción de apolipoproteína B 100 (ApoB) con proteoglicanos en la matriz extracelular de la pared arterial está implicada en el proceso. La estancia prolongada de LDL permite la peroxidación de los fosfolípidos y el colesterol no esterificado, lo que induce un infiltrado de macrófagos que ingieren el colesterol LDL, modificándolo por oxidación, glucosilación o glicooxidación, y dando origen a las células espumosas. Esta célula espumosa se puede romper y, así, liberar enzimas intracelulares y radicales libres, lo que determina daño endotelial.

La LDL modificada es proinflamatoria e incrementa la liberación de citosinas y fomenta la producción de anticuerpos, lo cual es la base fisiopatológica de la aterosclerosis (figuras 25-23 y 25-24).

La LDL oxidada disrumpe la superficie endotelial, dañándola e induciendo la producción de óxido nítrico, lo cual media una mayor vasodilatación; este daño incrementa

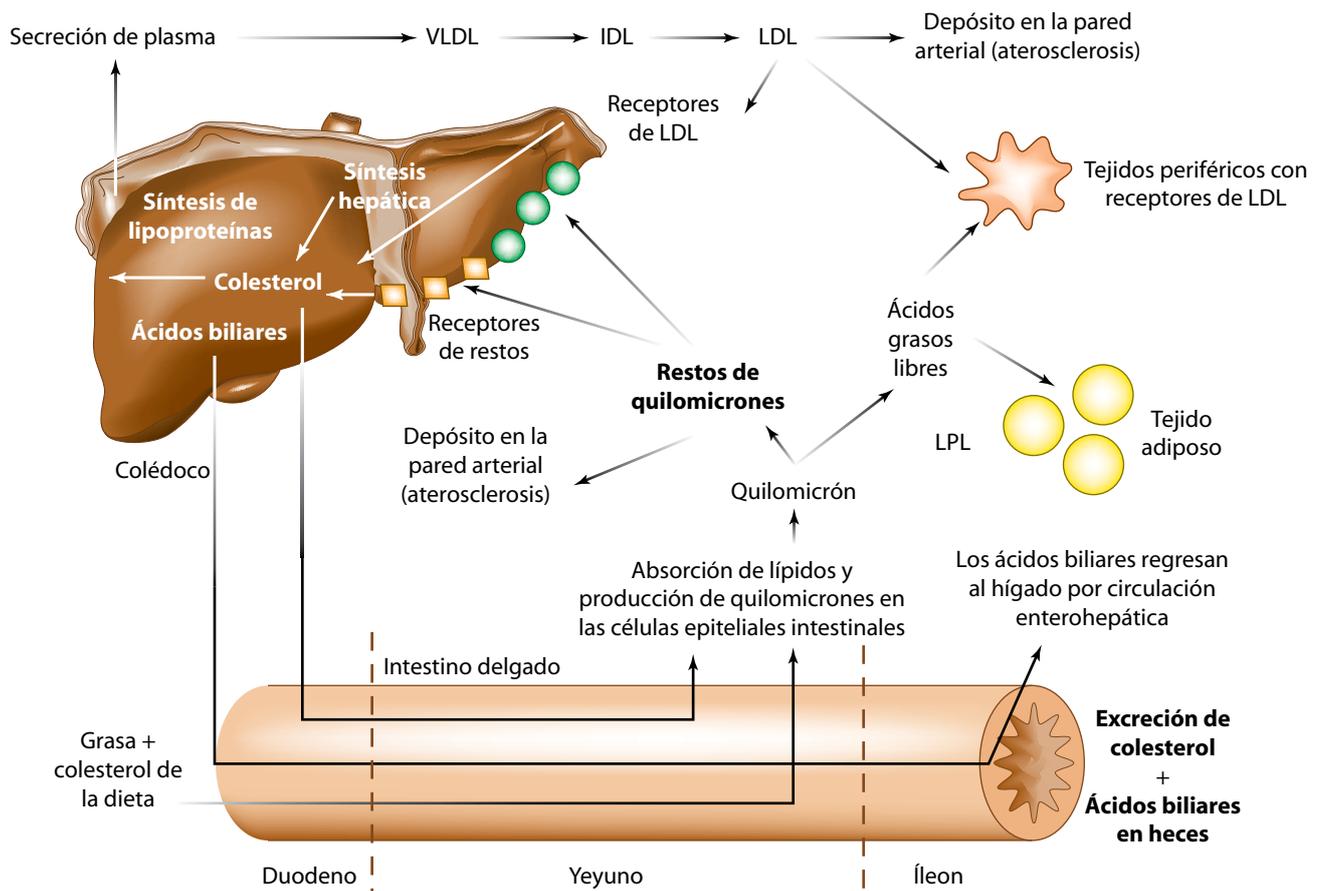


Figura 25-23. Metabolismo de LDL y colesterol.

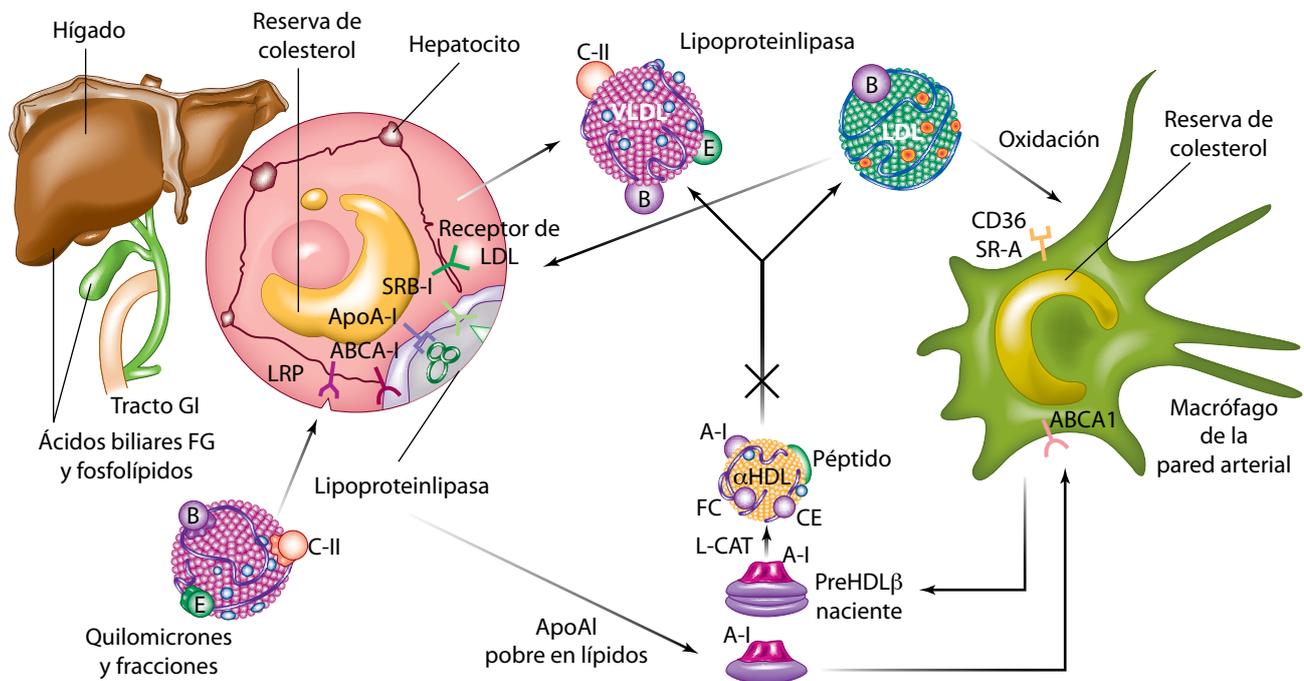


Figura 25-24. Fisiopatología de la aterosclerosis.

y los omega-3 de cadena larga parecen tener efectos específicos que mejoran las funciones hemostática y endotelial, pero pudieran contribuir al estrés oxidativo en el endotelio cuando su ingesta no va acompañada de otra adecuada de antioxidantes dietéticos; por ello es necesaria una prescripción nutricional completa, tomando en cuenta este tipo de interacciones. En este contexto, debe destacarse también el hecho de que la individualidad genética puede determinar respuestas distintas a un mismo componente alimentario (nutrigenética), por ello es necesaria la realización de dietas personalizadas e inteligentes (revisar el capítulo de Nutrigenética).

Por otro lado, lo que uno come son alimentos preparados según determinadas fórmulas culinarias, y no se puede olvidar que son mezclas complejas y que entre sus componentes se producen importantes interacciones. En este sentido, algunos alimentos pueden ser de especial valor porque reúnen diferentes componentes y características beneficiosas, como por ejemplo las frutas y verduras consumidas completas (no jugos).

El impacto de la dieta sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular se puede valorar mediante diversos tipos de estudios: desde estudios *in vitro* (p. ej., cómo afecta un determinado ácido graso a la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales en cultivo) o en modelos animales, hasta aquellos de intervención en humanos, pasando por estudios prospectivos o epidemiológicos.

Los estudios de intervención en humanos son los más concluyentes, pero no siempre son factibles por razones éticas, ya que existen muchas variables posibles en este tipo de análisis que pueden afectar los resultados; por ejemplo, se puede evaluar el efecto de uno o más componentes alimentarios concretos (en cuyo caso la forma de administración puede condicionar la biodisponibilidad y los resultados) o de dietas “completas” (p. ej., la mediterránea o la dieta DASH). Se pueden medir marcadores de punto final (incidencia de eventos de enfermedad cardiovascular, mortalidad por enfermedad cardiovascular) o, lo más habitual, marcadores intermedios (p. ej., la relación entre colesterol LDL y colesterol HDL, presión sanguínea, concentraciones circulantes de moléculas de adhesión, etc.).

La duración de la intervención nutricional y del seguimiento que se hace a los pacientes, así como los criterios de inclusión en el estudio (p. ej., población general o pacientes con episodios previos de enfermedad cardiovascular, diabéticos, etc.) son también variables importantes.

En resumen, el mantenimiento del normopeso, la reducción del consumo de lípidos saturados sustituyéndolos por monoinsaturados y poliinsaturados, la reducción del consumo de ácidos grasos *trans* y el consumo de antioxidantes, folato y fibra en forma de frutas, verduras y cereales integrales son, junto con la actividad física regular y no fumar, las recomendaciones generales que pueden beneficiar a este tipo de población.

REFERENCIAS

1. Eaton CB. Hyperlipidemia. *Prim Care Clin Office Pract*, 2005;32:1027-1055.
2. Ellis A. Effect of lipid lowering treatment on natural history of heterozygous. Familial hypercholesterolaemia past three decades. *Am J Cardiol*, 2011;108:223-226.
3. Gidding SS *et al.* Familial hypercholesterolaemia: a decade of progress. *Pediatrics*, 2010;156(2):176-178.
4. Horsley L. AAP clinical report on lipid screening in children. *Pediatrics*, 2008;122(1):703-706.
5. Rodenburg J. Familial hypercholesterolaemia in children. *Curr Op Lipidol*, 2004;15(4):405-411.
6. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: A HuGE association review. *Am J Epidemiol*, 2004;160:421-429.
7. Watts G. NICE Guidance on familial hypercholesterolaemia, all sugar and spice. *Heart, Lung and Circulation*, 2009;18:181-183.
8. Williams R, Hunt SC, Schumacher MC *et al.* Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*, 1993;72:171-176.
9. Civeira F *et al.* Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hipercholesterolaemia. *Am J Cardiol*, 2008;120:1187-1193.
10. Von Begmann K. Cholesterol and plant sterol absorption: Recent insights. *Am J Cardiol*, 2005;96(suppl):10-14D.
11. Palou Oliver A *et al.* El libro blanco de los esteroides vegetales en la alimentación, 2ª ed. España: Unilever Foods, 2005.
12. Badimon L. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol*, 2006;6(Supl A):21-30.

BIBLIOGRAFÍA

- Chiou KR, Charng MJ. Detections of mutations and large rearrangements of the Low Density Lipoprotein receptor gene in taiwanese patients with familial hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol*, 2010;150:1752-1758.
- Menéndez Cabezas A *et al.* Metabolismo de homocisteína y su relación con aterosclerosis. *Rev Cubana Invest Biomed*, 1999;18(3):155-168.
- Torrejón C *et al.* Quality of fat intake, atherosclerosis and coronary disease: effects of saturated and trans fatty acids. *Rev Med Chile*, 2011;139(7):924-931.