Manejo de la hiperlipidemia 30

ARNOLD P. ROBIN
MARC L. ECKHAUSER
ANTHONY L. IMBEMBO

La enfermedad vascular arteriosclerosa y sus complicaciones son responsables de una elevada mortalidad observada en los adultos en los Estados Unidos.[49] Se considera que la ingesta de colesterol, grasa total y grasas saturadas, es el factor determinante del nivel de colesterol en el plasma.[25] El riesgo de una grave arteriosclerosis prematura sigue un curso paralelo al incremento de los niveles de colesterol en sangre.[20] Este riesgo es mayor en personas con hipercolesterolemia familiar. En un importante estudio prospectivo, la concentración de colesterol sérico mostró ser tan importante como la presión diastólica, como riesgo relacionado a la posibilidad de muerte por enfermedad coronaria.[31] El papel de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares no está bien definido.

Existen diversas evidencias que sugieren que la reducción del colesterol sérico puede reducir la aterogénesis o aun revertir la existencias de placas arteriosclerosas. En los primates se ha demostrado la regresión de las lesiones aterogenéticas producidas por modificaciones en la dieta.[3] El colesterol en las placas de ateroma se encuentra en equilibrio con el de la sangre y la regresión de esas lesiones puede lograrse reduciendo el colesterol sanguíneo.[18] Esta observación también se ha efectuado en primates subhumanos,[3] perros,[15], cerdos,[14] y palomas.[44]

El Programa de Investigaciones Clínicas sobre los Lípidos (Lipid Research Clinics Program) trató un grupo de hombres con hipercolesterolemia asintomática mediante modificaciones en la dieta y administración de colestiramina. El colesterol y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) del suero se redujeron en un 13,4 y 20,3% respectivamente. La incidencia de infarto de miocardio no fatal y muerte debida a enfermedad coronaria se redujeron al 19 y el 24%, respectivamente, en comparación con una población de control. La relación entre los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL), LDL y colesterol total y la enfermedad coronaria también ha sido demostrada mediante la angiografía.[27] Una revisión efectuada en 1987 resumió varios estudios clínicos.[47] El NIH Consensus Development Conference Panel on Lowering Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease, recomendó una dieta grasa modificada para todos los norteamericanos mayores de 2 años.[34] Se recomendó mantener niveles de colesterol inferiores a 200 mg/dl en los adultos mayores de 30 años y menores de 180 mg/dl en los que tenían entre 20 y 30 años. El grupo de estudio de la European Atherosclerosis Society propuso lineamientos similares.[45]

El colesterol y los triglicéridos son transportados por las lipoproteínas plasmáticas. Los quilomicrones conforman cerca del 90% de los triglicéridos y se forman en el intestino delgado como medio de transporte de las grasas absorbidas. Estos quilomicrones son rápidamente eliminados de la circulación y en condiciones normales no se encuentran presentes en el plasma en estado de ayuno. Las restantes lipoproteínas se encuentran presentes en la sangre durante todo el tiempo. Las lipoproteínas verdaderas de baja densidad (VLDL o pre-B) son sintetizadas en forma principal por el hígado y en menor extensión por el intestino delgado. En su composición se encuentran cerca de 50 a 65% de triglicéridos. Las lipoproteínas LDL se forman durante el metabolismo de las VLDL circulantes y contienen cerca de 50% de colesterol. Las HDL contienen cerca de 50% de proteínas y son sintetizadas en el hígado y el intestino delgado. No existe un lípido especial que predomine en las HDL. En los sujetos sanos, cerca del 70% del colesterol total es transporta-

Cuadro 30-1. *Clasificación de las hiperlipidemias**

Tipo y prevalencia	*Aspecto del plasma luego de refrigeración nocturna*	*Principal fracción aumentada*		*Manifestaciones clínicas*	*Riesgo de enfermedad coronaria*	*Otras características*
		Lípidos	*Lipoproteínas*			
I– Rara	Capa cremosa que cubre un sobrenadante claro	TG	Quilomicrones	Episodios de dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos, pancreatitis recurrente	Normal	La deficiente actividad de lipasa de las lipoproteínas impide la utilización de la grasa contenida en la dieta. Los síntomas comienzan en la infancia o la adolescencia
IIA–Común	Claro	CO	LDL	Xantomas tendinosos y tuberosos; arco corneano; xantelasma	Muy alto	Una pequeña fracción de estos pacientes presentan una forma genética y familiar de hipercolesterolemia, que es hereditaria en forma autosómica dominante y que puede ser diagnosticada en el nacimiento.
IIB–Común	Claro o turbio	CO TG	LDL y VLDL			
III–Infrecuente	Claro o turbio	CO TG	Lipoproteínas anormales o "beta ancha"	Xantomas palmares; alto riesgo para afecciones vasculares periféricas	Muy alto	La obesidad y las pruebas anormales de tolerancia a la glucosa son comunes. Existe conversión anormal de VLDL en LDL
IV–Común	Claro o muy turbio	TG	VLDL		Incierto	La obesidad y las pruebas anormales de tolerancia a la glucosa son comunes. En general no se manifiesta hasta la adultez temprana
V–Infrecuente	Capa cremosa que cubre un sobrenadante turbio	TG	Quilomicrones y VLDL	Episodios de dolor abdominal, hepatomegalia, xantomas eruptivos, pancreatitis recurrente	Normal	Sensible a la grasa de la dieta. La obesidad y la prueba anormal de tolerancia a la glucosa son comunes. Los signos comienzan en la edad adulta

* Tomado de Margolis S. y Elfert G.: Dietary modifications of plasma lipid y lipoprotein levels. En Walser M., Imbembo A. L., Margolis S. y Elfert G. [eds.]: Nutritional Management. Philadelphia, W. B. Saunders, 1984, p. 155.
TG = triglicéridos; CO = colesterol; LDL = lipoproteínas de baja densidad; VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad.

do en la fracción LDL. El colesterol restante se distribuye entre las VLDL y HDL.[30]

Las hiperlipidemias se clasifican de acuerdo con la presencia de una o más lipoproteínas plasmáticas en concentraciones elevadas. Todos los pacientes hiperlipidémicos se encuentran en alguna de las categorías presentadas en el cuadro 30-1. Todos los tipos, con excepción del IIA, muestran aumento de la concentración de triglicéridos plasmáticos. Se ha recomendado, en forma insistente, que antes de establecer las indicaciones dietéticas u otras medidas destinadas a reducir los lípidos plasmáticos, se deben identificar el tipo de hiperlipidemia. El diagnóstico de hiperlipidemia se formula toda vez que, en ayunas, la concentración plasmática de colesterol, LDL o triglicéridos, excede el percentilo 95 correspondiente a una persona de esa misma edad y sexo (cuadro 30-2); sin embargo, evidencias más recientes sugieren, que el tratamiento debe ser iniciado cuando esos niveles alcanzan el percentilo 75.

Cuando el aumento del colesterol se presenta en la fracción LDL, el paciente tiene el riesgo más elevado para la aterogénesis. Si el incremento se produce en la fracción HDL, los pacientes parecen estar protegidos de la aterosclerosis. Se ha formulado la hipótesis de que la fracción HDL produce la movilización del colesterol de los tejidos o que determina el bloqueo de la captación celular de la LDL. Los pacientes con niveles de colesterol plasmático inferior a 190 mg/dl presentan sólo un 50% de probablidades de tener enfermedad coronaria en comparación con los que tienen valores de colesterol entre 225 y 275 mg/dl. La hipercolesterolemia leve puede ser definida como aquella que muestra concentraciones en plasma entre 225 a 275 mg/dl; la hipercolesterolemia moderada corresponde a niveles superiores a 275 mg/dl pero inferiores a 350 mg/dl y la grave, presenta niveles mayores de 300 mg/dl. Los pacientes correspondientes a la última categoría presentan los mayores riesgos para el desa-

Cuadro 30-2. *Límites normales en ayunas para el colesterol, los triglicéridos y el colesterol LDL y HDL**

	Edad (años)	Colesterol (mg/dl)			Triglicéridos (mg/dl)†
		Total †	LDL†	HDL‡	
HOMBRES (blancos)§	10-14	202	132	37	125
	15-19	197	130	30	148
	20-24	218	147	30	201
	25-29	244	165	31	249
	30-34	254	185	28	266
	35-39	270	189	29	321
	40-44	268	186	27	320
	45-49	276	202	30	327
	50-54	277	197	28	320
	55-59	276	203	28	286
	60-64	276	210	30	291
MUJERES (blancas)§	10-14	201	136	37	131
	15-19	200	135	35	124
	20-24	216	136	37	131
	25-29	222	151	37	145
	30-34	231	150	38	151
	35-39	242	172	34	176
	40-44	252	174	33	191
	45-49	265	187	33	214
	50-54	285	215	37	233
	55-59	300	213	36	262
	60-64	297	234	36	239

*Tomado del Departamento de Salud y Servicios Humanos, Servicio de Salud Pública, Instituto Nacional de la Salud (NIH), Rama de Metabolismo de los lípidos (NHLBI): The Lipid Research Clinics. Population studies data book, Vol 1, Bethesda NIH Publication Nº 80-1527, 1980.
† percentilo 95º
‡ percentilo 5º
§ No se han definido los límites normales para los negros.

rrollo de una arteriosclerosis prematura. El panel de consenso del NIH ha estratificado los grupos de riesgo de acuerdo con la edad.[34] Para los adultos entre 20 y 29, 30 y 39 y 40 y 49 años, el riesgo moderado fue definido en 200, 220 y 240 mg/dl respectivamente. Los pacientes con mayores riesgos eran los que se encontraban 20 mg/dl por encima de cada categoría.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y DIETÉTICO

Desde hace más de dos décadas se han realizado numerosos ensayos clínicos destinados a demostrar la eficacia de los cambios introducidos en la dieta para la prevención de la arteriosclerosis.[21] La mayor parte de estos estudios intentaron reducir el nivel del colesterol sérico disminuyendo el ingreso de grasas saturadas y aumentando, en forma proporcional, la cantidad ingerida de grasas no saturadas. Los efectos hipocolesterolémicos de las grasas no saturadas han sido bien documentados.[1] En la mayor parte de los ensayos, el contenido total de grasa de la dieta fue limitado al 30 o 35% de la ingesta calórica total y el ingreso de colesterol fue reducido a 300 mg/día. La mayor parte de estos estudios vinculados con las dietas no han sido capaces de probar que la reducción del colesterol del plasma y de los niveles de LDL enlentezcan el proceso de aterosclerosis o aumenten la longevidad. No obstante, el estudio para la investigación clínica de la prevención primaria de la enfermedad coronaria (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial), ha sugerido que la reducción del colesterol plasmático total reduce en forma significativa tanto las muertes producidas por enfermedad coronaria como el riesgo de aparición del infarto de miocardio no fatal.[28] Este estudio utilizó la colestiramina, resina intercambiadora de iones, para obtener ese efecto. Los resultados de este ensayo clínico, combinados con las evidencias epidemiológicas, que muestran que la hipercolesterolemia puede ser un factor importante de riesgo para el desarrollo de la enfermedad coronaria, apoyan el uso de medidas destinadas a reducir el nivel del colesterol total y del LDL plasmáticos.

Los pilares del tratamiento de la hiperlipidemia son el ejercicio, la interrupción del hábito de fumar, la reducción de peso y la regulación de la dieta; los fármacos y las intervenciones quirúrgicas se reservan para las afecciones resistentes al tratamiento o para las situaciones graves. Las acciones y efectos colaterales de las drogas disponibles deben ser revisadas an-

tes de embarcarse en indicaciones farmacológicas.[46] El eje principal del tratamiento dietético es la reducción de las grasas saturadas y del colesterol; los hidratos de carbono complejos reemplazan las calorías no aportadas por las grasas.

El papel de los ácidos grasos n-3 (aceite marino) ha recibido una gran atención.[35,39] Boberg y col. estudiaron los efectos de la complementación de la dieta con ácidos grasos poliinsaturados n-3 y n-6 de cadena larga en pacientes con hipertrigliceridemia,[4] y encontraron una reducción significativa de los niveles de triglicéridos con los ácidos n-3 y ninguno con los n-6. Las dietas con fibras solubles, como salvado de avena, pectina y goma de guar, parecen producir efectos hipocolesterolemizantes y pueden proteger contra la enfermedad coronaria. En este aspecto existen diversos estudios en marcha.[2,48]

Hipercolesterolemia leve

En el desarrollo de este problema se encuentran factores genéticos y ambientales. Las dietas ricas en grasas saturadas y colesterol, junto con la obesidad, la falta de ejercicio, el estrés y el tabaquismo, son factores que contribuyen al proceso. Para las elevaciones leves del colesterol en sangre, el tratamiento con dieta es el preferido. El descenso del peso es muy importante y puede determinar la reducción del nivel de colesterol, en especial de la fracción VLDL. Es importante limitar la ingesta de grasas animales porque de esta forma se reduce el aporte de colesterol y grasas saturadas. Si las grasas saturadas son reemplazadas en forma total por grasas no saturadas, la reducción del colesterol sérico puede alcanzar entre el 25 y el 30%. Las grasas no saturadas parecen aumentar la excreción del colesterol o inhibir la síntesis hepática de LDL. La grasa total suele limitarse al 30% del ingreso calórico total y las grasas saturadas sólo deben conformar el 10% del total de las calorías aportadas. Los alimentos que son ricos en colesterol deben ser eliminados de la dieta. Para los pacientes con hipercolesterolemia leve, el tratamiento con fármacos no es necesario. Sin embargo, el beta-sitosterol puede ser considerado como parte del tratamiento de las formas leves de la hipercolesterolemia. Esta droga bloquea la absorción de colesterol del intestino y, por lo tanto, reduce su concentración en suero.

Hipercolesterolemia moderada

Es cierto que los factores dietéticos contribuyen a producir aumentos de los niveles del colesterol, pero los factores hereditarios son los más importantes en la mayor parte de los pacientes. Los pacientes con hiperlipidemia familiar, combinada con hipercolesterolemia familiar, son los que caen dentro de esta categoría. El principal tratamiento para los pacientes con hipercolesterolemia moderada debe ser la modificación de la dieta, combinada con la reducción del peso. Se deben eliminar las grasas de origen animal para ser sustituidas por grasas no saturadas; el ingreso de colesterol debe quedar limitado entre 100 y 250 mg/día. Con este régimen, los niveles de colesterol sérico deben reducirse a cerca de 200 mg/dl si la dieta es seguida en forma estricta. Si los pacientes no son capaces de respetar la dieta, se debe tomar en consideración la administración de fármacos. La colestiramina y el colestipol son los agentes más efectivos y se administran en dosis de 16 a 32 mg/día y 20 a 40 mg/día, respectivamente. Con esa dosificación se puede esperar una reducción del 20 al 30% del colesterol sérico. Los agentes que fijan ácidos biliares interrumpen su circulación enterohepática y aumentan la conversión del colesterol en ácidos biliares. Esta derivación reduce los niveles de colesterol en sangre. La colestiramina y el colestipol no son efectivos para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. El ácido nicotínico, 3 a 6 mg/día, suele reducir el nivel de colesterol en 10 a 20% y también el de los triglicéridos. El ácido nicotínico bloquea la secreción hepática de lipoproteínas.[13] El probucol, 500 mg dos veces por día, reduce el colesterol entre un 10 y un 20%. La lovastatina es una hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa inhibidora (HMG-CoA), que inhibe la síntesis del colesterol en el hepatocito. El colesterol de la LDL se reduce en un 25 a 45% con un ligero aumento del colesterol HDL.[24] El clorfibrato puede utilizarse, pero es más efectivo para reducir los niveles de triglicéridos y sólo reduce el colesterol entre un 5 y un 10%.[37] El gemfibrozil ha reemplazado al clorfibrato como tratamiento inicial de la hipertrigliceridemia.

Hipercolesterolemia grave

Los niveles de colesterol por encima de 350 mg/dl constituyen una hipercolesterolemia grave. Los factores genéticos suelen ser los responsables más frecuentes de esta condición. La hipercolesterolemia familiar, condición hereditaria de tipo autosómico dominante, es por lejos la causa determinante más común. La dieta es una modalidad terapéutica importante, pero muchas veces sus resultados no son satisfactorios. Los pacientes homozigotos se pueden beneficiar con los recambios de plasma, combina-

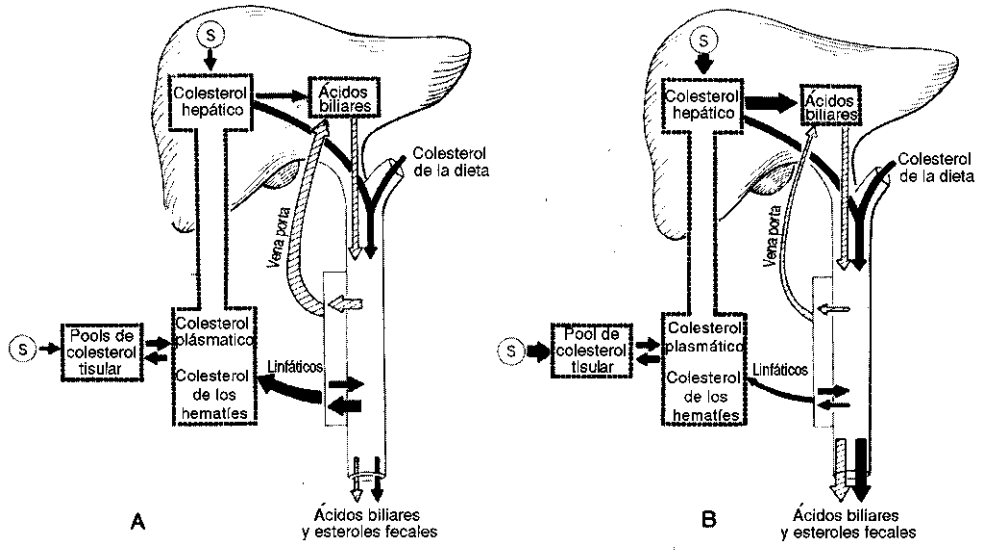


Fig. 30-1. A. La absorción principal del colesterol exógeno y de los ácidos biliares segregados se efectúa en la parte distal del íleon antes del bypass ileal parcial. **B.** Marcada reducción de la absorción y aumento de la excreción fecal del colesterol y ácidos biliares. (Modificado de Buchwald H., Moore R. y Varco R.: Partial ileal bypass for control of hyperlipidemia and atherosclerosis. En Sabiston D. C., Jr. y Spencer F. C. [eds.]: Gibbon's Surgery of the Chest. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983.)

dos con la colestiramina y el ácido nicotínico o con un shunt portocava. Los pacientes heterozigotos tienen más probabilidades de beneficiarse con el bypass ileal parcial. Puede considerarse el bypass ileal parcial en los pacientes en los que resulta inútil la dieta, asociada con la administración de uno o varios fármacos.

TÉCNICA QUIRÚRGICA PARA EL BYPASS ILEAL PARCIAL

Buchwald fue el primero en desarrollar en forma experimental la técnica del bypass ileal parcial para el tratamiento de la hiperlipidemia.[5] Ese autor demostró que la absorción de colesterol a partir del tracto digestivo se reducía en forma significativa sin provocar pérdida de peso, trastornos metabólicos e insuficiencia hepática, que se observan luego del bypass yeyunoileal utilizado para el tratamiento de la obesidad patológica. Aunque cualquier segmento del intestino delgado es capaz de absorber el colesterol, su captación preferencial se produce en el tercio distal. La exclusión de este segmento intestinal interrumpe el ciclo enterohepático de los ácidos biliares.[5,6] Este fenómeno reduce el pool del colesterol total e inicia la depleción directa del colesterol corporal a través de la conversión preferencial del colesterol en ácidos biliares (fig. 30-1). Los estudios realizados utilizando isótopos radioactivos para cuantificar la dinámica del colesterol en los humanos han mostrado que la absorción del colesterol se reduce en el 60% luego del bypass ileal parcial.[7] Los seguimientos alejados hasta más de 10 años, han demostrado que la reducción del nivel del colesterol sérico y las perturbaciones en el ciclo de los ácidos biliares son efectos de larga duración.

La técnica para el bypass ileal parcial es relativamente simple.[8] Luego que se abre el abdomen, se mide todo el intestino delgado sobre su borde mesentérico. Para esta medición resulta útil una cinta métrica. En la experiencia de Buchwald y col.,[10a] la longitud del intestino delgado varía entre 400 a 650 cm cuando es medida entre el ligamento de Treitz y la válvula ileocecal. Se secciona el intestino a 200 cm de la válvula ileocecal, es decir en la zona correspondiente a la unión del tercio medio con el distal del intestino delgado. Se confecciona una anastomosis término-lateral entre el cabo proximal del intestino y el ciego, colocando esa unión sobre la cintilla anterior, por encima del muñón apendicular invaginado. Si está presente, se reseca el apéndice. Se cierra el extremo proximal del intestino excluido y se lo fija a la cintilla anterior del ciego, entre la anastomosis y el muñón apendicular y con el objeto de evitar su invaginación. Se cierra el pequeño defecto mesentérico condicionado por la sección del intestino y el mayor producido por la rotación del asa distal, con el fin de evitar la producción de hernias internas y obstrucción (figs. 30-2 y 30-3).

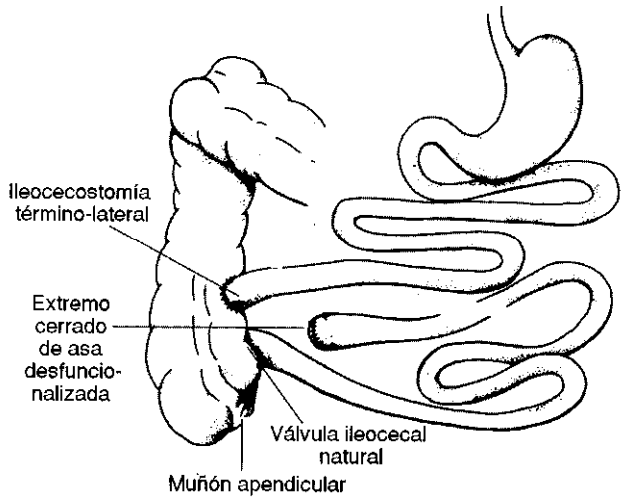


Fig. 30-2. Cierre de los pequeños defectos producidos en el mesenterio por la sección intestinal. (Tomado de Buchwald H. y col.: Intestinal bypass procedures. Curr. Probl. Surg, abril, 1975.)

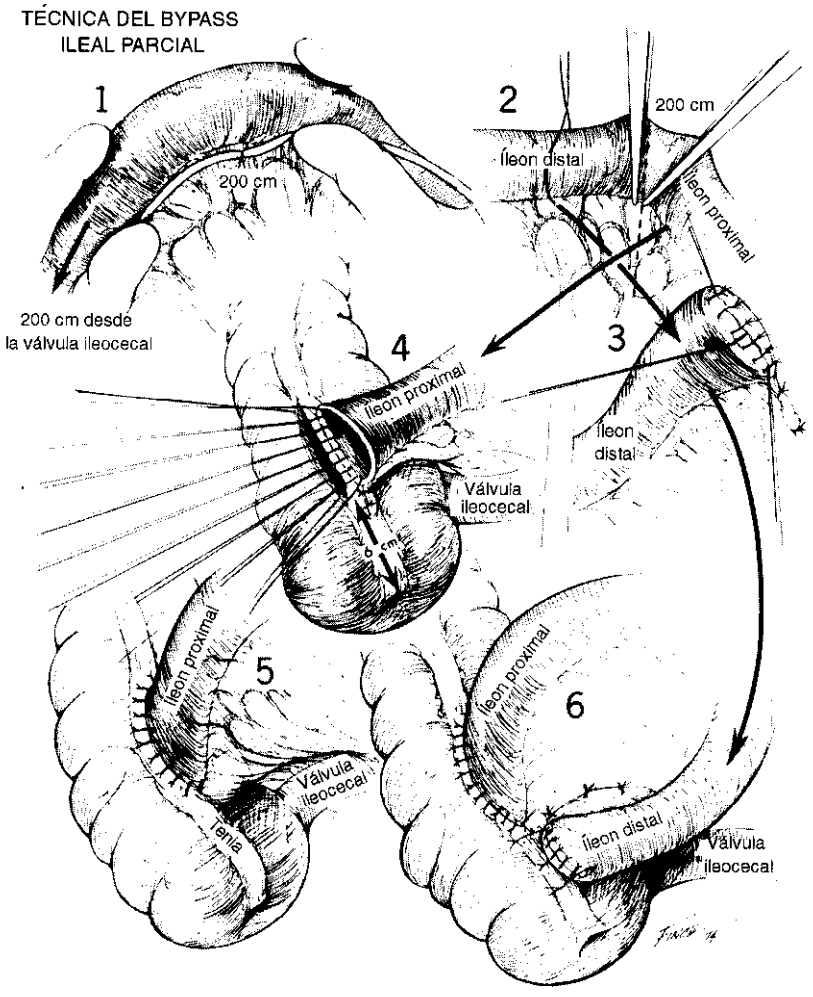


Fig. 30-3. Técnica operatoria del bypass ileal parcial. (Tomado de Buchwald H., Moore R.B. y Varco R. L.: Partial ileal bypass for control of hyperlipidemia and atherosclerosis. En Sabiston D. C. Jr. y Spencer F. C. [eds.]: Gibbon's Surgery of the Chest. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983.)

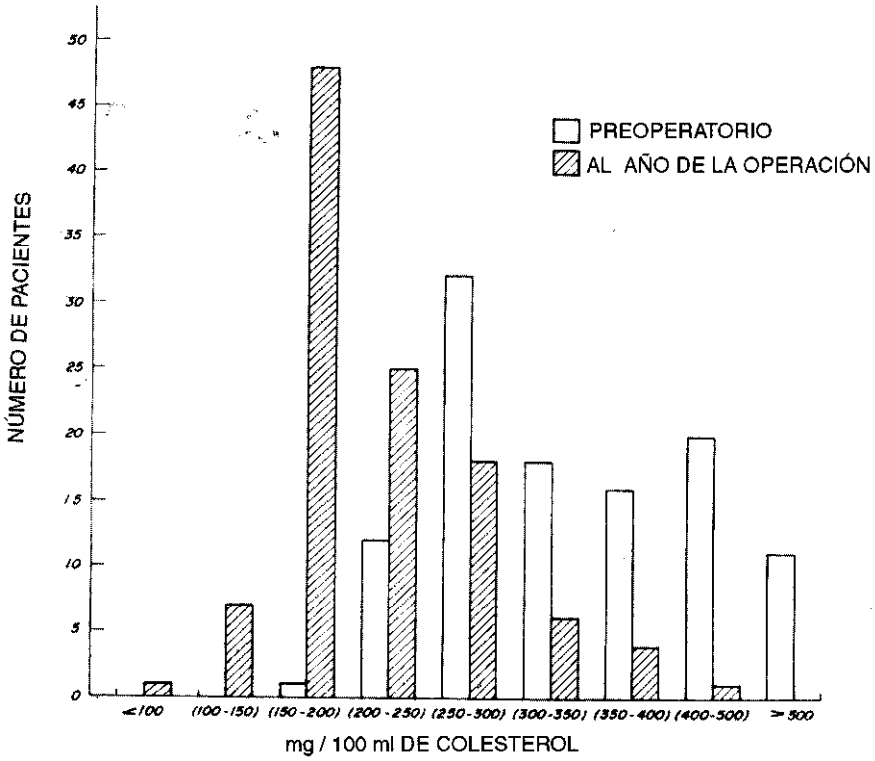


Fig. 30-4. Distribución de pacientes en relación con los valores preoperatorios y posoperatorios del colesterol por aumentos de 50 mg/dl. (Tomado de Buchwald H., Moore R. y Varco R.: Partial ileal bypass for control of hyperlipidemia and atherosclerosis. En Sabiston D. C., Jr. y Spencer F. C. [eds.]: Gibbon's Sugery of the Chest. Philadelphia, W. B. Saunders, 1982.)

La experiencia clínica ha demostrado que la concentración plasmática del colesterol se reduce en un promedio de 41% por debajo del valor medio preoperatorio de 359 mg/dl alcanzado luego de las dietas apropiadas.[10a] El bypass ileal parcial ha sido muy efectivo en la reducción de los niveles del colesterol plasmático en los pacientes con el tipo IIA de hiperlipidemia, pero también es efectivo en los otros tipos. Luego del bypass ileal parcial, el colesterol circulante del 80% de los pacientes ha permanecido por debajo de 250 mg/dl. En la mitad de los casos de estos operados se han obtenido niveles por debajo de 200 mg/dl (fig. 30-4). Los datos respecto a los valores de los triglicéridos son dispersos. Existe una reducción específica de la fracción de colesterol de LDL, con un aumento concurrente en la de HDL, con lo cual se produce un aumento aproximado del 75% de la relación HDL/LDL.

La diarrea es uno de los efectos colaterales que aparecen luego del bypass ileal parcial. No es intratable y no suele requerir un tratamiento específico. En el 90% de los pacientes, la diarrea desaparece luego de un año. La deficiencia de vitamina B_{12} aparece en casi todos los pacientes; las inyecciones de esa vitamina deben administrarse en forma mensual. No se presenta malabsorción ni perturbaciones metabólicas a diferencia de lo que sucede luego del bypass yeyunoileal. Tampoco se observa pérdida de peso en forma alejada.

El POSCH (Program on Surgical Control of the Hyperlipidemia) es un estudio multicéntrico de los resultados obtenidos sobre las enfermedades coronarias utilizando la reducción máxima de los lípidos obtenida por el bypass ileal parcial.[9,10] El objetivo del POSCH es probar si la reducción máxima de los lípidos, obtenida con esta operación, puede producir retardo, interrupción o reversión del proceso arterioscleroso en pacientes con enfermedad coronaria arteriosclerosa demostrada. El período de randomización terminó en julio de 1983, con 421 pacientes en el grupo quirúrgico y 417 en el control. El grupo control recibió una dieta prudente, de acuerdo con las normas dictadas por la Asociación Cardiológica Norteamericana. El grupo quirúrgico recibió la misma dieta y, además, el bypass ileal parcial. Los criterios exigidos a los pacientes para ingresar en este estudio fueron una edad entre 30 y 64 años, la

existencia de un infarto de miocardio documentado dentro de los 5 años anteriores y un nivel de colesterol total mayor de 220 mg/dl (o colesterol total de 200 a 220 mg/dl y una LDL de por lo menos 140 mg/dl). Fueron excluidos los pacientes con otros factores importantes de riesgo para la enfermedad coronaria (excepto tabaquismo). En ambos grupos el valor promedio del colesterol plasmático total fue de 251 mg/dl.

En 1987, fueron publicados los resultados obtenidos en 196 pacientes del grupo control y en 200 del grupo operado que habían alcanzado 5 años de seguimiento.[12] En el grupo operado los niveles de colesterol total y LDL se redujeron en 24 ± 1,2% y en 38 ± 1,5%, respectivamente, en comparación con el grupo control. Las diferencias fueron significativas en todos los intervalos de medición realizados a partir de los 3 meses. El colesterol HDL permaneció sin cambios en el grupo quirúrgico y se observó un aumento pequeño, pero significativo, en el grupo control. La información relacionada con los episodios coronarios y los estudios angiográficos estarán disponibles en 1990. La técnica parece ser igualmente eficaz en hombres y en mujeres.[11]

Otras técnicas quirúrgicas

Los shunts portocava se han utilizado para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia homocigota tipo IIA. Se ha propuesto que la derivación de insulina, que es una hormona que posee efecto hepatotrófico, podría alterar la síntesis del colesterol. Starzl y col[43] y Weglicki y col.,[50] realizaron shunts término-laterales con respuestas variables del colesterol plasmático. Este enfoque para el tratamiento de la hipercolesterolemia no ha recibido mayor apoyo.

A pesar de ello, Starzl y col., realizaron anastomosis látero-laterales portocavas en 10 pacientes con hipercolesterolemia homozigota y en dos con hipercolesterolemia familiar heterozigota.[41] El colesterol plasmático total se redujo entre el 20 y el 55% luego de lapsos que oscilaron entre 14 meses y 9 años. Se observaron reducciones apreciables en los niveles del colesterol y de LDL, pero los efectos sobre el HDL y los niveles de triglicéridos fueron variables. Además, disminuyeron o desaparcieron los xantomas tendinocutáneos. El crecimiento y el desarrollo de los niños de este grupo fue normal o acelerado. No se observó insuficiencia hepática ni hubo deterioro intelectual en ninguno de los pacientes. No obstante, tres pacientes con cardiopatías preexistentes fallecieron por complicaciones cardiológicas entre 4 y 30 meses después de la operación.

De acuerdo con Starzl y col., la derivación completa del flujo portal produce atrofia del hepatocito, depleción glicogénica, infiltración grasa y drásticas alteraciones de las organelas intracelulares.[41] La reducción del retículo endoplásmico del hepatocito es muy marcada y se observa depleción de los ribosomas. Estos últimos cambios parecen ser la explicación de la reducción de gran parte de los procesos hepáticos de síntesis que se suelen observar. Luego del shunt portocava realizado en perros, se observa la reducción de más del 80% de la síntesis hepática del colesterol y de los triglicéridos.[42] De igual forma, Proia y col. mostraron la importante reducción de la síntesis del colesterol y la reducción del colesterol corporal total luego de la derivación portal.[36] Los shunts portocava término-laterales efectuados en ratas adultas de cepas con hipercolesterolemia genética produjeron un descenso del 27% del colesterol plasmático acompañados de una reducción del peso del hígado y del pool de colesterol. Las evidencias sugieren que ese efecto fue causado por la reducción de la hepatogénesis del colesterol.[32] Dupont y col. estudiaron los shunts protocava en el cerdo sometido a una dieta aterogénica[16] y presentaron evidencias de la inhibición del proceso arteroescleroso asociada con alteraciones del metabolismo de las

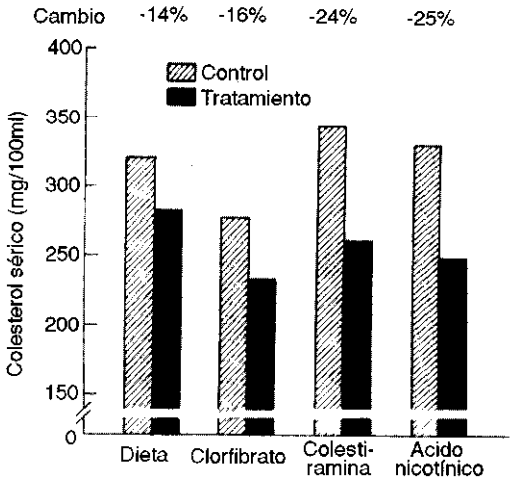


Fig. 30-5. Comparación de los promedios acumulativos de la reducción del colesterol en el plasma producida por la dieta, el clorfibrato, la colestiramina, el ácido nicotínico y el bypass ileal parcial. Las respuestas obtenidas con la dieta y los fármacos son comparadas con sus respectivos grupos control; la respuesta al bypass ileal parcial se mide en relación con los controles basales preoperatorios obtenidos luego de la dieta. (Tomado de Buchwald H., Moore R. y Varco R.: Partial ileal bypass for control of hyperlipidemia and atherosclerosis. En Sabiston D.C., Jr., y Spencer F. C. [eds.]: Gibbon's Surgery of the Chest. Philadelphia, W. B. Saunders, 1983.)

lipoproteínas y de la insulina. Se han propuesto los trasplantes hepáticos para los pacientes con hipercolesterolemia homozigota familiar, resistentes al tratamiento.[22,40]

RESUMEN

Es probable que la arteriosclerosis comience en la infancia. La formación de las placas ha sido observada en adultos en la tércera década de la vida, como se ha demostrado en la serie de autopsias realizadas en los conflictos bélicos de Corea y Vietnam.[17,33] La arteriosclerosis coronaria fue evidente en el 45% de todas las autopsias. Se han definido ciertos factores de riesgo para los humanos; entre ellos se consideran los antecedentes familiares, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo y la obesidad. Se ha mostrado la existencia de una correlación entre la concentración del colesterol circulante y el riesgo para la angina o el infarto de miocardio. El riesgo para la enfermedad coronaria guarda una relación directa con la fracción LDL y es inversamente proporcional a la HDL. Hasta la demostración efectuada por Buchwald y Varco de que el bypass ileal parcial podía reducir la concentración del colesterol plasmático, el principal tratamiento era la dieta, asociada en algunas ocasiones con fármacos.[7]

El estudio realizado en Minnesota sobre la enfermedad coronaria (1967 a 1973) y el de los factores múltiples participantes de los ataques cardíacos no han podido demostrar beneficios dependientes de la reducción de los niveles de colesterol en la disminución de los riesgos de la arteriosclerosis.[19,26] Ambos estudios han utilizado en forma exclusiva dietas restrictivas: sin embargo, los niveles de colesterol disminuyeron sólo el 14% en un estudio y el 10% en el otro –cambios quizás menores para tener en cuenta en el análisis del fracaso en la obtención de beneficios. En un estudio cooperativo, realizado por la Organización Mundial de la Salud en Europa, se utilizó el clorfibrato y se pudo obtener una reducción del 9% del nivel del colesterol sérico pero ningún cambio en la mortalidad.[38] Un estudio, destinado a la prevención primaria de las afecciones coronarias[28] (1971 a 1982), fue realizado en forma aleatoria, doble ciego, para comparar los efectos de la colestiramina con los placebos en la reducción del nivel de colesterol sérico y el riesgo para la enfermedad coronaria. La reducción del colesterol fue mayor en el grupo tratado y se encontró un 24% de reducción de la enfermedad coronaria y 19% de disminución del índice de infartos de miocardio no mortales. Los resultados de este estudio sugieren que, con la reducción del nivel del colesterol plasmático, en especial de la fracción LDL, el riesgo para enfermedad coronaria puede ser disminuido. El estudio de ciertas drogas para las coronarias (1966 a 1974),[23] no mostró beneficios con el uso del clorfibrato o del ácido nicotínico para la prevención de la progresión de la enfermedad coronaria.

La evidencia disponible muestra que las modificaciones de la dieta y el tratamiento con fármacos, en forma simple o combinados, raras veces reducen los niveles del colesterol plasmático en forma tan efectiva como el bypass ileal parcial (fig. 30-5). Este bypass, aplicado como tratamiento inicial, puede beneficiar a un subgrupo de pacientes con hiperlipidemia, pero no debe ser utilizado en forma indiscriminada. Sin embargo, los pacientes con hipercolesterolemia moderada o grave, pueden convertirse en candidatos para esa técnica. Se están acumulando evidencias que demuestran que la reducción de los lípidos producida por el bypass ileal parcial es de tipo permanente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahrens, E.H., Jr., Hirsch, J., Insull, W., Jr., et al.: Dietary control of serum lipids in relation to atherosclerosis. JAMA, *164*:1905, 1957.
2. Anderson, J.W., and Tietyen-Clark, J.: Dietary fiber: Hyperlipidemia, hypertension and coronary heart disease. Am. J. Gastroenterol., *81*:907, 1986.
3. Armstrong, M.L., Warner, E.D., and Connor, W.E.: Regression of coronary atheromatosis in rhesus monkeys. Circ. Res., *27*:59, 1970.
4. Boberg, M., Vessby, B., and Selinus, I.: Effects of dietary supplementation with n-6 and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on serum lipoproteins and platelet function in hypertriglyceridemic patients. Acta Med. Scand., *220*:153, 1986.
5. Buchwald, H.: Surgical operation to lower circulating cholesterol. Circulation, *28*:649, 1963.
6. Buchwald, H., and Gebhard, R.: Localizaiton of bile salt absorption in-vivo in the rabbit. Ann. Surg., *196*:191, 1968.
7. Buchwald, H., and Varco, R.L.: Partial ileal bypass for hypercholesterolemia and atherosclerosis. Surg. Gynecol. Obstet., *124*:1231, 1967.
8. Buchwald, H., Fitch, L., and Varco, R.L.: Ileal bypass for hyperlipidemia. World J. Surg., *9*:850, 1985b.
9. Buchwald, H., Fitch, L., and Varco, R.L.: Surgical intervention in atherosclerosis: Partial ileal bypass and the Program on Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). Pharmacol. Ther., *29*:93, 1985a.
10. Buchwald, H., Moore, R.B., Matts, J.P., et al.: The program on the surgical control of the hyperlipidemias: A status report. Surgery, *92*:654, 1982.
10a. Buchwald, H., Varco, R.L., Moore, R.B., and Schwartz, M.Z.: Intestinal bypass procedures: Partial ileal bypass for hyperlipidemia and jejunal bypass for obesity. Curr. Probl. Surg., April, 1975.
11. Campos, C.T., Matts, J.P., Fitch, L.L., et al.: Comparison of lipoprotein results in men and women after partial ileal bypass for hypercholesterolemia. Surg. Forum, *39*:193, 1988.
12. Campos, C.T., Matts, J.P., Fitch, L.L., et al.: Lipoprotein modification achieved by partial ileal bypass: Five-year results of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. Surgery, *102*:424, 1987.
13. Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA, *231*:360, 1975.
14. Daoud, A.S., Jarmolych, J., Augustyn, J.M., et al.: Regression of advanced atherosclerosis in swine. Arch. Pathol. Lab. Med., *100*:372, 1976.
15. DePalma, R.C., Bellon, E.M., Klein, L., et al.: Approaches to evaluating regression of experimental atherosclerosis. Adv. Exp. Med. Biol., *82*:459, 1977.

16. Dupont, J., Lumb, M.V., Nelson, A.W., et al.: Portacaval shunt as treatment for hypercholesterolemia: Metabolic and morphological effects in a swine model. Atherosclerosis, *58*:205, 1985.
17. Enos, W.F., Holmes, R.H., and Beyer, J.: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: Preliminary report. JAMA, *152*:1090, 1953.
18. Field, H., Jr., Swell, L., Schools, P.E., Jr., et al.: Dynamic aspects of cholesterol metabolism in different areas of the aorta and other tissues in man and their relationship to atherosclerosis. Circulation, *22*:547, 1960.
19. Frantz, I.D., Jr., Dawson, E.A., Kuba, K., et al.: The Minnesota Coronary Survey: Effect of diet on cardiovascular events and deaths. Circulation, *52*:4, 1975.
20. Grundy, S.: Treatment of hypercholesterolemia. Am. J. Clin. Nutr., *30*:985, 1977.
21. Grundy, S.M.: Dietary therapy for different forms of hyperlipoproteinemia. Circulation, *76*:523, 1987.
22. Hoeg, J.M., Starzl, T.E., and Brewer, J.B.: Liver transplantation for treatment of cardiovascular disease: Comparison with medication and plasma exchange in homozygous familial hypercholesterolemia. Am. J. Cardiol., *59*:705, 1987.
23. Hunninghake, D.B., Tucker, D.R., and Azarnoff, D.L.: Long-term effects of clofibrate (Atromid-S) on serum lipids in man. Circulation, *39*:675, 1969.
24. Illingworth, D.R.: Long-term administration of lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia. Eur. Heart J., *8*(Suppl. E):103, 1987.
25. Inkeles, S., and Eisenberg, D.: Hyperlipidemia and coronary atherosclerosis: A review. Medicine, *60*:110, 1981.
26. Kuller, L., Neaton, J., Caggiula, A., et al.: Primary prevention of heart attacks: The multiple risk factor intervention trial. Am. J. Epidemiol., *112*:185, 1980.
27. Levy, R.I., Brensike, J.F., Epstein, S.E., et al.: The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. Circulation, *69*:325, 1984.
28. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I: Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA, *251*:351, 1984.
29. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA, *251*:365, 1984.
30. Margolis, S., and Elfert, G.: Dietary modification of plasma lipid and lipoprotein levels. *In* Walser, M., Imbembo, A.L., Margolis, S., and Elfert, G. (eds.): Nutritional Management. Philadelphia, W.B. Saunders, 1984.
31. Martin, M.J., Hully, S.B., Browner, W.S., et al.: Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications for a cohort of 361, 662 men. Lancet, *2*:933, 1986.
32. Mathe, D., Castaing, D., Gigou, M., et al.: Effects of portacaval shunt on the cholesterol metabolism of genetically hypercholesterolemic rats ("Rico" Strain). Eur. Surg. Res., *19*:283, 1987.
33. McNamara, J.J., Molot, M.A., Stremple, J.F., et al.: Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. JAMA, *216*:1185, 1971.
34. NIH Consensus Development Conference to Prevent Heart Disease. JAMA, *253*:2080, 1985.
35. Phillipson, B.E., Rothrock, D.W., Conner, W.E., et al.: Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. N. Engl. J. Med., *312*:1210, 1985.
36. Proia, A., McNamara, D.J., Edwards, K.D.G., et al.: Cholesterol homeostasis in the rat with a portacaval anastomosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, *76*:4654, 1979.
37. Regan, T.J., Binak, K., Gordon, S., et al.: Myocardial blood flow and oxygen consumption during postprandial lipidemia and heparin-induced lipolysis. Circulation, *23*:55, 1961.
38. Report from the Committee of Principal Investigators: WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: Mortality follow-up. Lancet, *2*:379, 1980.
39. Simons, L.A., Hickie, J.B., and Belasubramanian, J.: On the effects of dietary n-3 fatty acids (Max EPA) on plasma lipids and lipoproteins in patients with hyperlipidemia. Atherosclerosis, *54*:75, 1985.
40. Starzl, T.E., Bilheimer, D.W., Bahnson, H.T., et al.: Heart liver transplanation in a patient with familial hypercholesterolemia. Lancet, *1*:1382, 1984.
41. Starzl, T.E., Chase, H.P., Ahrens, E.J., Jr., et al.: Portacaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia. Ann. Surg., *198*:273, 1983.
42. Starzl, T.E., Lee, I.Y., Porter, K.A., et al.: The influence of portal blood upon lipid metabolism in normal and diabetic dogs and baboons. Surg. Gynecol. Obstet., *140*:381, 1975.
43. Starzl, T.E., Putnam, C.W., Chase, H.P., et al.: Portacaval shunt in hyperlipoproteinemia. Lancet, *2*:940, 1973.
44. St. Clair, R.W., Clarkson, T.B., and Lofland, H.B.: Effects of regression of atherosclerotic lesions on the content and esterification of cholesterol by all-free preparations of pigeon aorta. Circ. Res., *31*:664, 1972.
45. Study Group, European Atherosclerosis Society: Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur. Heart J., *8*:77, 1987.
46. Tikkanen, M.J., and Nikkelä, E.A.: Current pharmacological treatment of elevated serum cholesterol. Circulation, *76*:529, 1987.
47. Tyroler, H.A.: Review of lipid-lowering clinical trials in relation to observational epidemiologic studies. Circulation, *76*:515, 1987.
48. Ullrich, I.H.: Evaluation of a high-fiber diet in hyperlipidemia: A review. J. Am. Coll. Nutr., *6*:19, 1987.
49. Vital Statistics of the United States. Volume II. Mortality. Part A. DHEW Publication No. (PHS) 79-1101. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 1978.
50. Weglicki, W.B., Ganda, O.P., Soeldner, J.S., et al.: Portacaval diversion for severe hypercholesterolemia. Arch. Surg., *112*:634, 1977.