

# Riesgo y tratamiento de las hiperlipoproteinemias

P. Alzamora\* / E. Alegría\* / I. Iglesias\*

## RESUMEN

Se presenta una revisión del papel de los lípidos sanguíneos en la aterogénesis, sus alteraciones y las pautas actuales de tratamiento no farmacológico y farmacológico.

## Introducción

Es un hecho bien conocido que las enfermedades del corazón disfrutan, por bastante diferencia, del triste privilegio de ser la primera causa de mortalidad en los países occidentales. Dentro de este grupo de enfermedades cardíacas, a su vez, el número uno lo ocupa indiscutiblemente la cardiopatía isquémica.

El sustrato básico de la cardiopatía isquémica es la aterosclerosis coronaria. Esta enfermedad acontece como un proceso que tiene como lesión anatómica básica la placa de ateroma o placa aterosclerótica, cuyo desarrollo tiene lugar durante años mediante un complicado proceso que no tiene una causa única, pero sí una constelación de factores, que se denominan factores de riesgo. Uno de los más importantes de entre éstos lo constituye la hiperlipidemia<sup>1</sup>.

En el presente artículo se estudian las hiperlipidemias en tres aspectos. En primer lugar, en lo relativo a su papel como factor de riesgo de enfer-

medad cardiovascular, y más concretamente de cardiopatía isquémica. En segundo, se resumen la fisiología de los lípidos plasmáticos y sus alteraciones, como paso previo para tratar, en una tercera parte, del tratamiento de estas entidades como uno de los aspectos esenciales de la prevención de las citadas cardiopatías.

## Las alteraciones de los lípidos plasmáticos como factor de riesgo coronario

Existen muchos datos que confirman la relación entre los niveles de lípidos plasmáticos y la incidencia de cardiopatía isquémica. Algunos de ellos se presentan a continuación.

Es un hecho que la placa de ateroma contiene lípidos<sup>2</sup>. Además, en el proceso de su formación (Fig. 1) intervienen los lípidos en diversos lugares: a) Los niveles elevados de colesterol LDL pueden contribuir a iniciar, mantener o agravar la lesión endotelial, que es probablemente el primer paso en el proceso; b) Las lipoproteí-

nas, en algunas circunstancias, pueden inducir la proliferación de macrófagos y células musculares lisas de la pared arterial, segundo paso importante; c) El aumento de los niveles de colesterol en la sangre favorece su captación por las células endoteliales y contribuye, por lo tanto, al crecimiento de la placa; y d) El aumento de los niveles de lipoproteínas puede alterar la reactividad plaquetar, tanto directamente como modificando el equilibrio tromboxano A<sub>2</sub>/prostaciclina<sup>3</sup>.

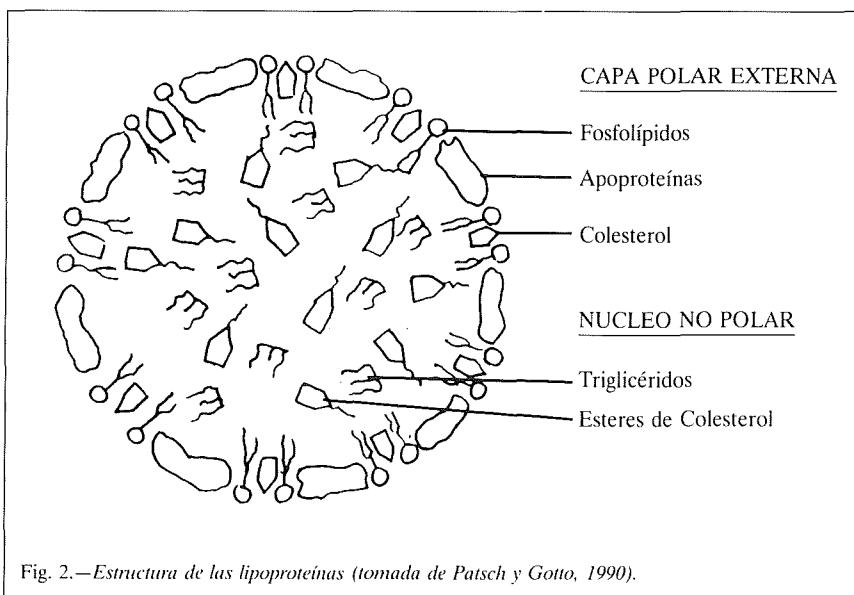
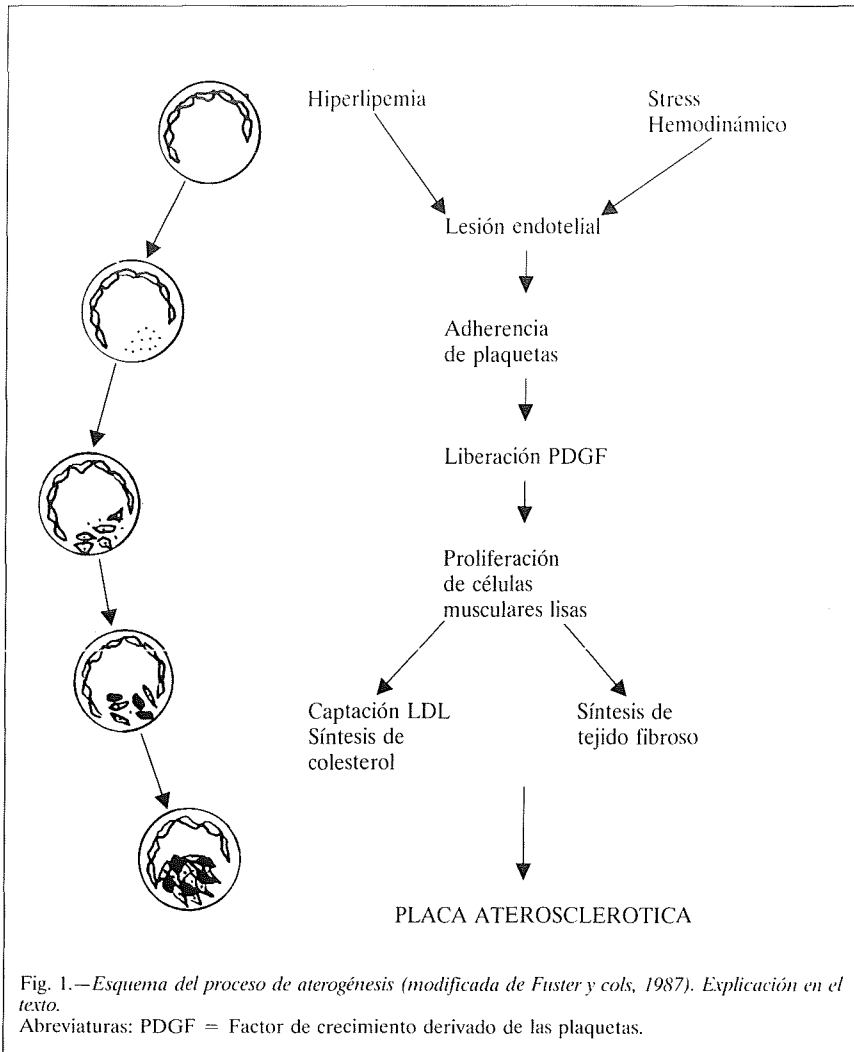
La relación entre los niveles de colesterol total y la incidencia de cardiopatía isquémica es clara (Tabla I) y se puede afirmar que existe relación entre el aumento de dichos niveles y la severidad de la placa de ateroma<sup>4</sup>. Según diversos estudios epidemiológicos<sup>5,6</sup>, esta relación es lineal cuando se superan los 200-220 mg/dl de colesterol total plasmático. Por otro lado se ha observado también que el descenso de estos niveles se acompaña de una disminución de la morbi-mortalidad por cardiopatía isquémica<sup>7,8</sup>.

La mayor parte del colesterol total es transportado, en el plasma, por las

Tabla I. INCIDENCIA DE CARDIOPATIA ISQUEMICA A LOS 10 Y 20 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN VARONES DE 33 A 49 AÑOS, SEGUN LOS VALORES DE COLESTEROL EN SANGRE INICIALES (ESTUDIO FRAMINGHAM, 1982)

| Colesterol total (mg/dl) | Incidencia (%) |               |
|--------------------------|----------------|---------------|
|                          | A los 10 años  | A los 20 años |
| 114-193                  | 1              | 8,6           |
| 194-213                  | 5,3            | 15,3          |
| 214-230                  | 6,7            | 22,0          |
| 231-255                  | 12,4           | 26,8          |
| 256-514                  | 15,3           | 30,6          |

\* Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.




lipoproteínas de baja densidad o LDL, lo cual explica la relación causal existente entre los niveles de esta lipoproteína y la enfermedad coronaria<sup>9,10</sup>. Por otro lado las denominadas lipoproteínas de alta densidad o HDL guardan una relación inversa con la misma puesto que se ha observado que esta lipoproteína, en especial las fracciones HDL2 y HDL3, se encuentra disminuida en los pacientes con cardiopatía isquémica<sup>11,12</sup>. No se conoce, sin embargo, si estas subfracciones poseen un mayor valor predictivo que los niveles de HDL total<sup>13</sup>. Las lipoproteínas de densidad intermedia o IDL se encuentran claramente asociadas a la cardiopatía isquémica y a la enfermedad vascular cerebral<sup>14,15</sup>. El mecanismo puede ser directo o indirecto, al afectar el metabolismo de las LDL y de las HDL<sup>16,17</sup>.

La hipertrigliceridemia también se asocia a la arteriosclerosis precoz, pero su valor predictivo disminuye cuando los niveles de triglicéridos se ajustan a los del colesterol. No obstante, se pueden considerar los triglicéridos como un factor de riesgo independiente<sup>18</sup>. El mecanismo aterogénico, en este caso, sería una elevación de los niveles de LDL y una disminución de los niveles de HDL por déficit de la lipoproteinlipasa.

Con relación a las apoproteínas, se ha demostrado que los niveles de apo A1, principal componente proteico de las HDL, son más bajos en los pacientes con cardiopatía isquémica<sup>19</sup>, por lo que se les atribuye una fuerte relación con la misma; sin embargo, no se ha llegado a conocer si su valor predictivo es mayor que el de los niveles plasmáticos de HDL total. Los estudios con apoproteínas AII y AIII parecen indicar lo mismo, aunque en este caso la asociación es más débil<sup>20</sup>. Por otro lado, la relación existente entre la cardiopatía isquémica y la apo B-100, principal apoproteína de las LDL, es muy significativa<sup>21,22</sup>.

### Fisiopatología

En la sangre hay cinco lípidos de interés fisiológico: el colesterol y sus ésteres, los triglicéridos, los fosfolípidos y los ácidos grasos no esterificados. Como quiera que estos lípidos son poco solubles en agua, para su transporte por la sangre precisan de



# ROVAMYCINE<sup>®</sup>

ESPIRAMICINA ORIGINAL



## EL ANTIBIOTICO EFICAZ

**ROVAMYCINE. PROPIEDADES:** Pertenece al grupo de los macrolidos, siendo especialmente eficaz en las infecciones por gérmenes Gram positivos (estafilococos, estreptococos, neumococos), Gonococos, Toxoplasmas. **COMPOSICION CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene: 1.800.000 U.I. de espiramicina (D.C.I.). Excipiente: Lactosa. **INDICACIONES:** En infecciones producidas por cepas sensibles a la espiramicina de los gérmenes anteriormente citados. Amigdalitis. Faringitis agudas y crónicas. Rinofaringitis. Rinitis. Otitis. Sinusitis. Complicaciones respiratorias de la gripe. Infecciones de la cavidad bucal. Infecciones respiratorias. Gonococias. Toxoplasmosis. **DOSIFICACION:** La dosis a administrar, así como la duración del tratamiento, deben dejarse a la elección del médico. La dosis diaria es generalmente de 4 comprimidos, repartidos en dos o tres tomas. En caso necesario puede elevarse sin inconvenientes hasta 8 ó 10 comprimidos. En el niño, la dosis diaria es de 1 a 4 comprimidos, repartidos en

dos o tres tomas. **CONTRAINDICACIONES:** No se han descrito. **PRECAUCIONES:** Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparecieran diarreas debe consultar a su médico. **INTERACCIONES:** Presenta resistencia cruzada con carbomicina, eritromicina y oleandomicina. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Prácticamente carece de problemas de tolerancia. Muy raramente se observan incidentes menores de tipo gástrico (náuseas, vómitos, diarreas, dolor epigástrico) y reacciones alérgicas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** En caso de absorción masiva de comprimidos de ROVAMYCINE se recomienda un lavado de estómago o la administración de eméticos. **PRESENTACION:** Comprimidos (estuche de 24). P.V.P. (IVA): 693 ptas.



**RHÔNE-POULENC FARMA S. A. E.**

un sistema especial. Los ácidos grasos no esterificados se transportan por la albúmina, mientras que los otros cuatro se unen a unas proteínas especiales, las apoproteínas, formando unos complejos solubles llamados lipoproteínas<sup>23</sup>.

Las lipoproteínas, cuya estructura general se esquematiza en la figura 2, son de varios tipos, siendo los más importantes los que de forma resumida citamos a continuación.

### Quilomicrones

El colesterol y los ácidos grasos provenientes de la dieta son absorbi-

dos a nivel intestinal y reesterificados en el interior del enterocito, dando como resultado los triglicéridos y los ésteres de colesterol. Posteriormente estos lípidos son envueltos por una capa monomolecular formada por fosfolípidos, colesterol y algunas apoproteínas, entre las que destaca la B-48, denominada también apoproteína intestinal. Estas nuevas partículas, llamadas quilomicrones nacientes, pasan a las vellosidades intestinales y luego a los vasos quilíferos de donde, a través del conducto torácico, alcanzan el torrente circulatorio. En su recorrido por la circulación linfática y sanguínea, los quilomicrones adquieren apoproteínas adicionales

(apo C y E) que provienen de las HDL y pierden otras, como la A-I y la A-IV. A nivel capilar, la enzima lipoproteinlipasa (LPL), presente en las células endoteliales capilares de distintos tejidos, hidroliza los triglicéridos existentes en el núcleo de los quilomicrones, liberando ácidos grasos que podrán a su vez ser almacenados, a nivel de tejido adiposo, o utilizados para cubrir las necesidades energéticas a nivel muscular<sup>24</sup> (ver figura 3).

Los quilomicrones remanentes son captados por el hígado a través de receptores específicos localizados a nivel de la superficie celular. Una vez en el interior de los hepatocitos, el colesterol es liberado, mediante un mecanismo de endocitosis, y puede seguir dos caminos: ser excretado por las vías biliares al intestino y luego eliminado por las heces o ser reaprovechado como sustrato para la síntesis hepática de otras lipoproteínas<sup>25</sup>.

### Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

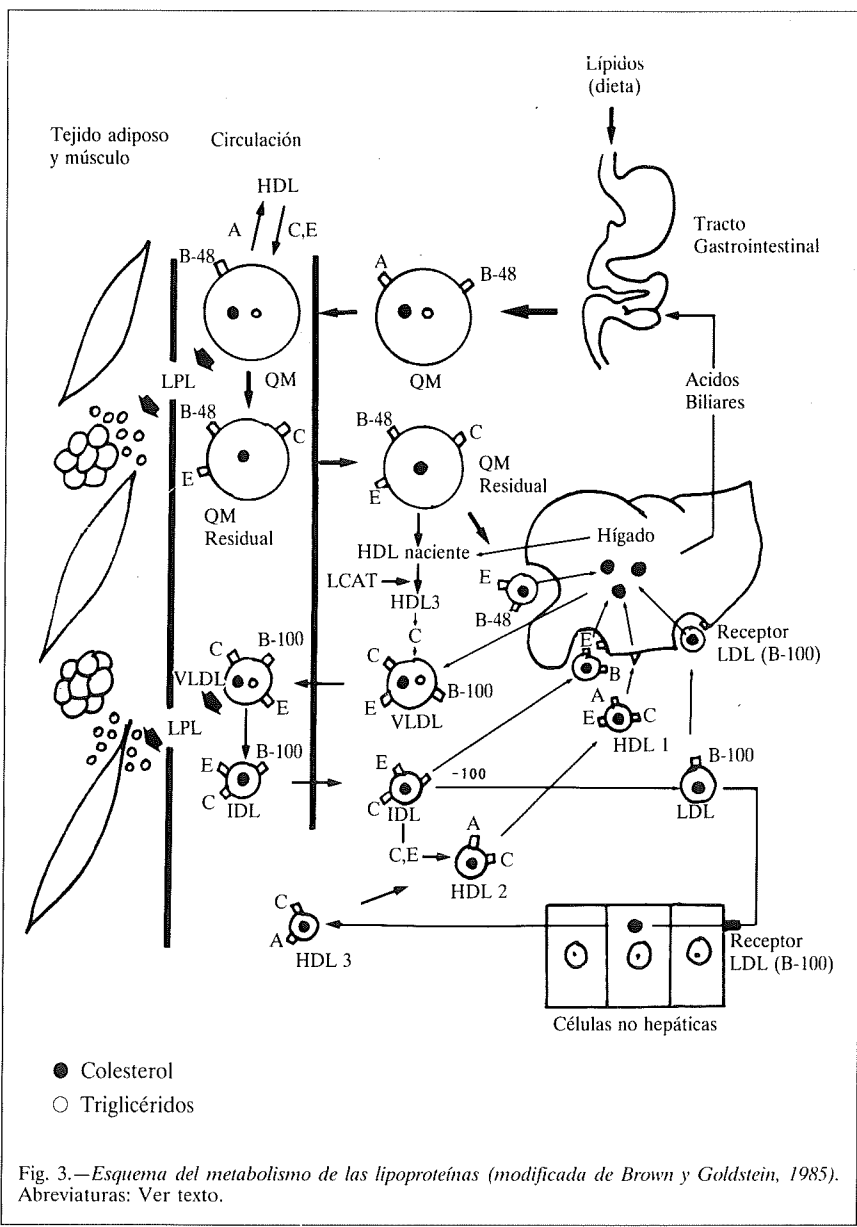
Las VLDL son sintetizadas fundamentalmente en el hígado y están formadas por una zona central o núcleo que contiene lípidos neutros, predominantemente triglicéridos y ésteres de colesterol, y por una capa externa constituida a su vez por colesterol no esterificado, fosfolípidos y algunas apoproteínas.

Una vez segregadas al torrente circulatorio, las VLDL sufren, al igual que los quilomicrones, la acción de la lipoproteinlipasa, con la respectiva hidrólisis de sus triglicéridos y la posterior liberación de ácidos grasos, que pasarán a ser almacenados en el tejido adiposo o utilizados bajo la forma de energía en los músculos.

De esta manera, las VLDL comienzan a experimentar, de forma gradual, una serie de cambios que darán como resultado la formación de unas partículas residuales llamadas IDL o lipoproteínas de densidad intermedia.

### Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Estas lipoproteínas, consideradas como los remanentes de las VLDL o





como un producto de la delipidación gradual de las mismas, pueden seguir dos caminos: ser captadas por el hígado a través de receptores específicos localizados a nivel de la superficie celular o transformarse en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por acción de una lipasa hepática<sup>26</sup>.

### Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Gran parte de estas lipoproteínas provienen del catabolismo de las VLDL y de las IDL. Sin embargo, existen diversos estudios que sugieren la formación de las LDL por una vía alternativa en los pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar homocigótica<sup>27</sup>.

Las lipoproteínas de baja densidad son catabolizadas a través de dos mecanismos, uno dependiente y otro independiente de receptores. En el primero, las LDL se fijan a un receptor específico situado en la superficie de muchas células, sobre todo las hepáticas, y luego, mediante un proceso de endocitosis, el colesterol es liberado,

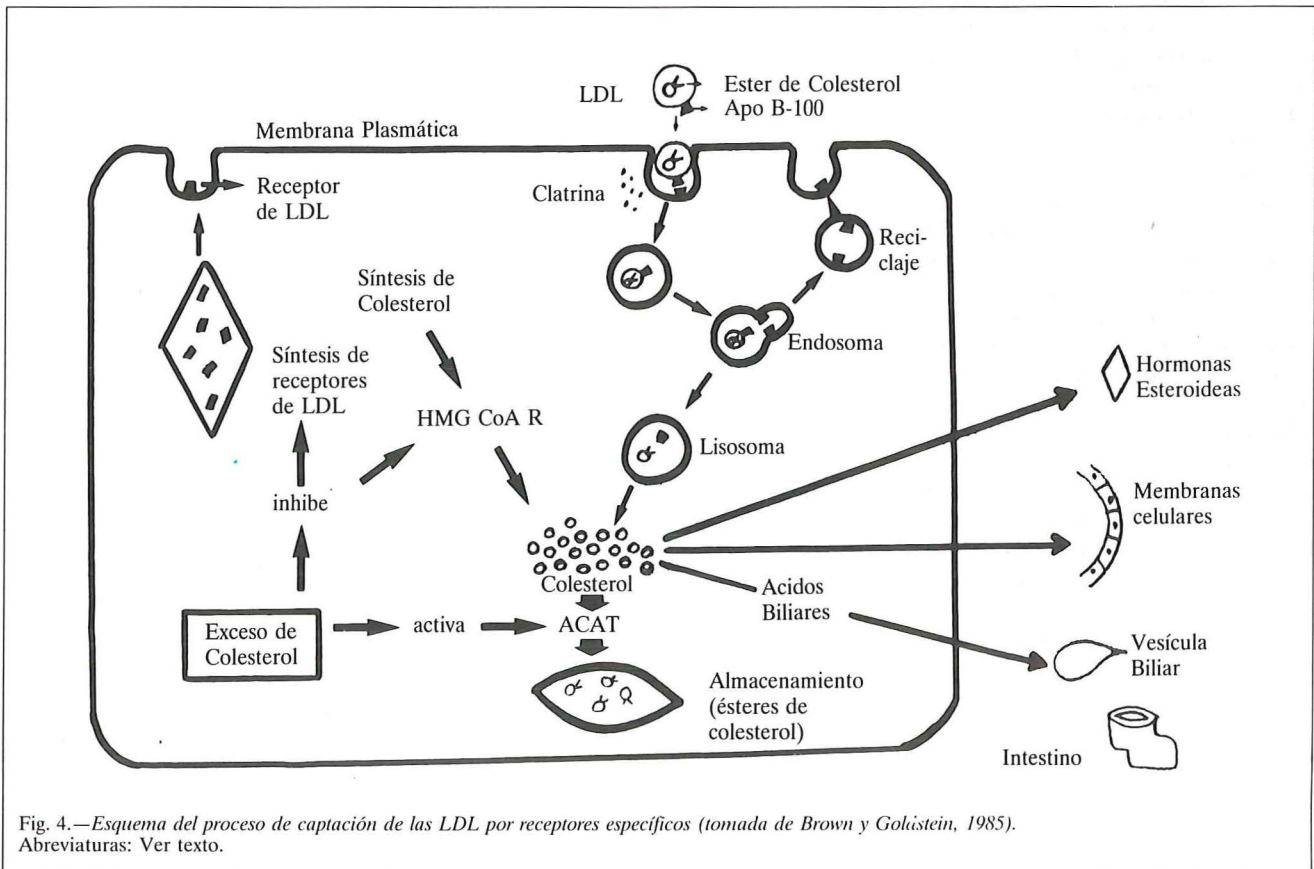
inhibiendo tanto la síntesis de nuevos receptores LDL como la HMG-CoA-reductasa, que es la enzima limitante en la síntesis del colesterol. Por otro lado, el colesterol activa la enzima acil-colesterol aciltransferasa (ACAT) que interviene en el almacenamiento del colesterol en el interior de la célula a través de su reesterificación (ver figura 4). La captación de LDL mediante receptores celulares, sumada a la síntesis endógena de colesterol (colesterogénesis), cubren de forma adecuada las necesidades de colesterol por parte de las células. A este respecto cabe resaltar que la oferta de este lípido se encuentra regulada, en gran parte, por el mecanismo de retroregulación que el colesterol ejerce sobre la expresión de los receptores y sobre la actividad de la HMG-CoA-reductasa.

Por último, las LDL pueden también ser catabolizadas por una vía independiente de receptores cuya eficacia dependerá de la concentración plasmática de estas lipoproteínas<sup>28</sup>. Esta vía alternativa guarda una estrecha relación con el papel de las LDL en la patogénesis de la aterosclerosis.

### Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las lipoproteínas de alta densidad son sintetizadas y segregadas en el intestino y en el hígado<sup>29, 30</sup> a partir de subproductos provenientes del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL). Estas HDL nacientes tienen una forma discoidal y están constituidas en su mayor parte por proteínas, fosfolípidos y colesterol. En cuanto a las apoproteínas cabe resaltar que las HDL sintetizadas en el hígado contienen una mayor cantidad de Apo AI y menos Apo E y C mientras que las de origen hepático contienen una mayor proporción de Apo E y una menor cantidad de Apo AI y Apo C<sup>31, 32</sup>.

Ya en el torrente circulatorio, las HDL experimentan una serie de cambios en su composición, tamaño y densidad como resultado de la adición y depleción de sus componentes lipídicos y proteicos o del intercambio de los mismos con otras partículas lipoproteicas. De esta manera, se produce la conversión de una subclase de HDL en otra. A partir de las HDL nacientes se forman las HDL3 y éstas,



tras la formación de los ésteres de colesterol por acción de la enzima lecitin-colesterol-aciltransferasa (LCAT), se convierten en HDL2. Los mismos procesos que intervienen en la conversión de HDL3 en HDL2 (lipólisis y esterificación) son los responsables de la transformación de HDL2 en HDL1. Estas últimas serían, al parecer, catabolizadas por el hígado, a través de receptores específicos, liberando su colesterol, que será utilizado para la síntesis de ácidos biliares o nuevas lipoproteínas.

Las lipoproteínas de alta densidad juegan un papel de suma importancia en la prevención de la aterosclerosis y se les atribuye un efecto protector sobre la misma, pues al ser responsables del llamado transporte centrípeto o reverso del colesterol, transfieren el colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado para que éste sea eliminado por la bilis o reaprovechado para la síntesis de otras partículas lipoproteicas.

### Hiperlipoproteinemias

Se denominan así a los estados en los que los lípidos plasmáticos se encuentran elevados. Pueden ser fisiológicas (por ejemplo, en el embarazo o tras la comida) y patológicas, y éstas primarias o secundarias.

Las hiperlipoproteinemias primarias suelen tener carácter familiar y generalmente se deben a trastornos enzimáticos genéticamente determinados que llevan a la elevación de los lípidos plasmáticos. Su clasificación actual es la que se muestra en la tabla II, de carácter etiológico, aunque por razones históricas continúa utilizándose la clasificación fenotípica clásica<sup>34</sup>.

Se consideran hiperlipoproteinemias secundarias las que surgen como consecuencia de otras enfermedades, cuyo tratamiento puede corregirlas, o del uso de ciertos fármacos que provocan como efecto adverso la elevación anormal de los lípidos plasmáticos<sup>35</sup>. En la tabla III se enumeran las más importantes.

### Orientación sobre el tratamiento de las hiperlipemias

Una vez demostrado que la reducción de los niveles sanguíneos de co-

Tabla II. TIPOS DE HIPERLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS (HAWELL Y COLS., 1980)

| Hiperlipoproteíemia                     | Fenotipo     | Fisiopatología         | Frecuencia   |
|---|--------------|------------------------|--|
| Hipercolesterolemia familiar monogénica | IIa          | Déficit receptores LDL | Homoz: 1/10 <sup>6</sup><br>Heteroz: 1/10 <sup>3</sup> |
| Hipercolesterolemia poligénica          | IIa          | Desconocida            | 1/50   |
| Hipertrigliceridemia familiar           | IV           | Desconocida            | Homoz: 1/250<br>Heteroz: 1/100                         |
| Disbetalipoproteíemia familiar          | III          | Ausencia apo-E         | 1/10 <sup>6</sup>                                      |
| Hiperquilomicronemia familiar           | I            | Déficit LDL            | Rara   |
| Hiperlipemia mixta                      | V            | Ausencia apo-CIII      | Rara   |
| Hiperlipemia familiar combinada         | IIb, IIa, IV | Desconocida            | Frecuente  |
| Hiperlipoproteíemia lamelar             | —            | Déficit LCAT           | Rara   |
| Hiperalfalipoproteíemia familiar        | Aumento HDL  | Desconocida            | Rara   |

Tabla III. CAUSAS MAS FRECUENTES DE HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS

| Procesos patológicos        | Elevación predominante |               | Patrones fenotípicos |
|-----------------------------|------------------------|---------------|----------------------|
|                             | Colesterol             | Triglicéridos |                      |
| Diabetes mellitus           |                        | x             | IV, III, V, I        |
| Síndrome nefrótico          | x                      | x             | IIb, IIa             |
| Hipotiroidismo              | x                      |               | IIa, III             |
| Obesidad                    |                        | x             | IV                   |
| Disgammaglobulinemias       | x                      | x             | IIb, IIa, III, IV, I |
| Pancreatitis                |                        | x             | I                    |
| Colestasis                  | x                      |               | IIa                  |
| Porfiria aguda              | x                      |               | IIa                  |
| Anorexia nerviosa           | x                      |               | IIa                  |
| Sepsis                      |                        | x             | IV                   |
| Insuficiencia renal crónica |                        | x             | IV                   |
| Glucogenosis                |                        | x             | IV, V                |
| Síndrome de Cushing         |                        | x             | IV                   |
| <i>Sustancias exógenas</i>  |                        |               |                      |
| Contraceptivos esteroideos  | x                      | x             | IIb, V               |
| Alcohol                     |                        | x             | IV, V                |
| Glucocorticoides            |                        | x             | IV                   |
| Tiazidas                    |                        | x             | IV                   |
| Betabloqueantes             |                        | x             | IV                   |



lesterol reduce la incidencia de cardiopatía isquémica<sup>8, 10, 36</sup>, pueden adoptarse dos enfoques para conseguir tal reducción. El primero sería el epidemiológico, dirigido a la población en general. El segundo es el individual, dirigido al individuo concreto que consulta o al que se le descubre este problema. En este apartado resumiremos los criterios de detección, evaluación y tratamiento individuales siguiendo las directrices establecidas por el Comité de Expertos del National Heart, Lung and Blood Institute norteamericano en el Programa Nacional de Educación sobre el colesterol dado a conocer recientemente<sup>21</sup>.

### Detección

La clasificación de los individuos en grupos de riesgo se realiza según los resultados de la determinación de la colesterolemia total. Los niveles plasmáticos de colesterol total deben determinarse cada 5 años a partir de los 20. Este método analítico puede realizarse sin necesidad de que el individuo esté en ayunas.

La clasificación de estos pacientes se basa en los niveles de colesterol total plasmático y en la presencia de otros factores de riesgo no lipídicos como los expresados en la tabla IV. Dependiendo del valor del colesterol plasmático, dividimos a los pacientes en tres grupos:

a) Pacientes con niveles de colesterol total normales o deseados (menos de 200 mg/dl): A estos individuos se les controla cada 5 años y se les da la información necesaria con respecto a dieta y factores de riesgo (prevención primaria).

b) Pacientes con niveles de colesterol en el límite (entre 200 y 239 mg/dl): En primer lugar se les debe repetir una o dos veces más el análisis en un período no mayor de 8 semanas. Una vez confirmados estos niveles, distinguiremos dos subgrupos:

b.1) Pacientes que no presenten antecedentes de cardiopatía isquémica ni 2 ó más factores de riesgo no lipídicos: Deben recibir educación dietética adecuada y realizarse controles anuales.

b.2) Pacientes que presenten antecedentes de cardiopatía isquémica o

**Tabla IV. FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATIA ISQUEMICA ADEMAS DE LA ELEVACION DEL COLESTEROL-LDL (SEGUN EL COMITE DE EXPERTOS DEL NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE DE LOS ESTADOS UNIDOS, 1988)**

| Factor                      | Condición  |
|-----------------------------|--|
| Sexo masculino              | —  |
| Historia familiar           | Infarto de miocardio o muerte súbita antes de los 55 años en padres o hermanos |
| Tabaquismo                  | Consumo actual de más de 10 cig/día  |
| Hipertensión                | > 140/90   |
| Disminución HDL             | < 35 mg/dl   |
| Diabetes mellitus           | —  |
| Antecedentes aterosclerosis | Enfermedad cerebro-vascular o arteriopatía periférica demostradas              |
| Obesidad severa             | Exceso de peso igual o superior al 30 % del ideal                              |

2 ó más factores de riesgo no lipídicos: Se les debe realizar un lipidograma completo, que incluya LDL.

c) Pacientes con niveles altos de colesterol (más de 240 mg/dl): Se les debe realizar un lipidograma completo. Este debe realizarse tras un ayuno previo de un mínimo de 12 horas, de preferencia nocturno, y debe incluir: colesterol total, triglicéridos y HDL. La LDL puede determinarse indirectamente por medio de la fórmula:

$$LDL = \text{Colesterol total} - \text{HDL} - (\text{Triglicéridos}/5).$$

Esta fórmula no es válida si los triglicéridos son superiores a 300 mg/dl.

Deben realizarse al menos dos determinaciones de LDL con un periodo diferencial de hasta 8 semanas. Si existiera una diferencia de 30 mg/dl o más entre las dos muestras, debe realizarse una tercera medición.

Al igual que los de colesterol total, los niveles de LDL encontrados sirven para dividir a los pacientes en tres nuevos grupos:

1. Pacientes con niveles de LDL adecuados o deseados (menos de 130 mg/dl): A este grupo se les da la información necesaria sobre dieta y prevención primaria y se les controla a los cinco años.

2. Pacientes con niveles de LDL en el límite (130-159 mg/dl): Se les da la información y educación sanitaria adecuadas y se les incluye en un régimen dietético basado en la reducción de la cantidad de grasas. Los pacientes que no presenten por otro lado antecedentes de cardiopatía isquémica ni otros factores de riesgo no lipídicos pueden controlarse anualmente.

Los pacientes que además presenten cardiopatía isquémica o dos o más factores de riesgo no lipídicos deberán ser sometidos a una valoración clínica completa y luego incluidos en un programa de reducción de colesterol.

3. Pacientes con niveles altos de LDL (más de 160 mg): Este grupo debe someterse a una valoración clínica completa y luego incluirse en un programa de reducción de colesterol.

La valoración clínica de un paciente con sospecha de hiperlipidemia a la que antes hacíamos referencia debe incluir una anamnesis adecuada y una exploración física minuciosa, persiguiendo tres objetivos primordiales: a) Verificar si el aumento del colesterol y de las LDL es secundario a otra enfermedad o fármacos de los detallados en la tabla III; b) Determinar si este aumento lipídico se debe a factores genéticos o primarios; y c) Caracterizar al paciente en lo referente a edad, sexo y la presencia o ausencia de cardiopatía isquémica o de otros factores de riesgo no lipídicos.

Para verificar si se trata de una hiperlipidemia secundaria, aparte de una valoración clínica adecuada, existen ciertos métodos analíticos que pueden ayudar a la detección de la enfermedad desencadenante. Entre ellos se incluyen el análisis de orina, el hemograma, la determinación de T3, T4 y TSH, la glucemia, la curva de tolerancia a la glucosa y la determinación de fosfatasa alcalina.

# Disgren

## Bloquea el proceso trombótico

Dibujo de J. Marques

### Descripción:

DISGREN es un inhibidor de la agregación plaquetaria sintetizado y desarrollado en el Centro de Investigación Uriach, que posee una acusada actividad antitrombótica puesta de manifiesto en la experimentación farmacológica y clínica.

La actividad antiagregante y antitrombótica de DISGREN constituye la base fisiológica de su eficacia en la profilaxis y tratamiento de las enfermedades tromboembólicas y de los procesos patológicos originados o que cursan con una hiperactividad de las plaquetas.

### Composición:

300 mg de trifusal (DCI) por cápsula.

### Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de la **enfermedad tromboembólica** y de todos los procesos patológicos asociados con hiperactividad de las plaquetas. Tratamiento y profilaxis de los **trastornos vasculocerebrales isquémicos** y de sus recidivas. Tratamiento y profilaxis de las **vasculopatías periféricas**.

Prevención de las **trombosis venosas profundas** y de los accidentes trombóticos en el postop-

eratorio de la cirugía vascular periférica y de la cirugía traumatológica.

Situaciones de riesgo trombótico.

Complemento de la terapia anticoagulante en pacientes mal descoagulados.

Hipercoagulabilidad.

### Posología:

1-3 cápsulas diarias, durante o al final de las comidas.

**Dosis preventiva:** 1 cápsula diaria.

**Dosis de mantenimiento:** 2 cápsulas diarias.

**Dosis en situaciones de alto riesgo:** 3 cápsulas diarias.

### Presentaciones:

Disgren 50 cápsulas (P.V.P. 4.677,— ptas.)

Disgren 30 cápsulas (P.V.P. 2.811,— ptas.)

Disgren Envase Clínico 500 cápsulas.

### Interacciones:

Potencia a los anticoagulantes, AAS y sulfonilureas. Asociado al dipiridamol se potencia la acción de ambos fármacos.

### Contraindicaciones:

Deberá administrarse con precaución en la úlcera péptica y en pacientes con sensibilidad a los

salicilatos. No está demostrada su inocuidad en el embarazo.

### Efectos secundarios:

En raros casos molestias gástricas que se evitan administrando el medicamento con las comidas y que ceden con antiácidos.

### Intoxicación:

No se han descrito fenómenos tóxicos incluso a dosificaciones de 1.800 mg diarios. En caso de intoxicación accidental los síntomas son: excitación o depresión del SNC, alteraciones circulatorias y respiratorias y del equilibrio electrolítico, hemorragias digestivas y diarreas. Tratamiento con carbón activo, eliminación del fármaco (vómito, aspiración, lavado), prestando atención al equilibrio electrolítico e instaurando tratamiento sintomático.



J. URIACH & Cia, S.A.  
Decano Bahí, 59  
08026 Barcelona



## Tratamiento no farmacológico

El primer paso del tratamiento, como ya se dijo, es la dieta. El primer régimen dietético recomendado por el Comité al que venimos siguiendo es la dieta tipo I, cuya composición se especifica en la tabla V. Este tipo de dieta puede ser seguida por la mayoría de los individuos sin alterar de forma significativa sus hábitos alimenticios y consiste en la reducción de las fuentes más importantes de ácidos grasos saturados y colesterol.

Esta dieta debe seguirse durante 3 meses, tiempo en el que se determinan de nuevo los valores de colesterol total y LDL y se comparan con los objetivos especificados previamente. Si dichos objetivos se consiguen, tanto para el colesterol total como el LDL, se continúa esta dieta con controles trimestrales el primer año y bianuales en lo sucesivo. Si los objetivos citados no se logran, se pasa a la dieta tipo II.

La dieta tipo II requiere reducir la ingesta de ácidos grasos y colesterol a los niveles mínimos compatibles con una dieta adecuada desde el punto de vista nutritivo (Tabla V). Para su diseño exacto puede ser aconsejable la colaboración de un experto en dietética.

Otros aspectos a considerar en la dieta son la disminución del contenido en hidratos de carbono, la cesación del consumo de alcohol y la normalización del peso, según los casos.

Además de la dieta y como parte del tratamiento no farmacológico, debe recomendarse la práctica de ejercicio físico regular, pues se le atribuye un efecto beneficioso al aumentar los niveles plasmáticos de las HDL y reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. Su mecanismo de acción parece estar ligado a un aumento del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones), a través de un efecto potenciador de la LPL.

Se ha demostrado que estos efectos sobre los lípidos plasmáticos se pueden observar a los 10-15 días de haberse indicado un plan de entrenamiento adecuado, aunque se puede decir que, una vez superado este periodo inicial, estos efectos se estabilizan<sup>37, 38</sup>.

Cabe recordar, por último, que el programa de entrenamiento físico deberá ser ajustado según las condiciones de cada individuo, especialmente en lo que se refiere a edad, sexo y estado de salud, por lo que se recomienda una valoración previa.

## Tratamiento farmacológico

El tratamiento medicamentoso, para concluir, se utiliza en asociación al tratamiento dietético, cuando con este último, por sí solo, no se alcanzan los objetivos deseados.

Los fármacos hipolipemiantes principales se enumeran en la tabla VI. A continuación se describen los más utilizados.

a) Fibratos: Son compuestos derivados del ácido clorofenoisobutírico, que poseen una acción tanto hipo-

trigliceridemiante como hipocolesterolemiante, aunque esta última sea menos relevante<sup>39</sup>. Sin embargo, este grupo de fármacos constituye una buena alternativa para el tratamiento de las hipercolesterolemias con hipertrigliceridemias asociadas.

Reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y de VLDL actuando tanto a nivel hepático, inhibiendo la síntesis, como periféricos, acelerando el catabolismo de las mismas al potenciar la acción de la LPL a nivel del endotelio vascular. Por otro

Tabla V. COMPOSICION DE LAS DIETAS HIPOLIPEMIANTES

| Componente                   | Composición  |               |
|------------------------------|--------------|---------------|
|                              | Dieta tipo I | Dieta tipo II |
| Carbohidratos                | 50-60 % TC   | 50-60 % TC    |
| Proteínas                    | 10-20 % TC   | 10-20 % TC    |
| Grasas                       | < 30 % TC    | < 30 % TC     |
| – Ac. grasos saturados       | < 10 % TC    | < 7 % TC      |
| – Ac. grasos monosaturados   | 10-15 % TC   | 10-15 % TC    |
| – Ac. grasos poliinsaturados | > 10 % TC    | > 10 % TC     |
| – Colesterol                 | < 300 mg/día | < 200 mg/día  |

TC = Calorías totales. Se calculan en las necesarias para mantener el peso adecuado.

Tabla VI. CLASIFICACION DE LOS FARMACOS HIPOLIPEMIANTES SEGUN DE ACCION PRINCIPAL

| Mecanismo                                   | Grupo                             | Fármacos  |
|---|-----------------------------------|---|
| Facilitación del catabolismo de las LDL     | Secuestradores de ácidos biliares | Colestiramina<br>Colestipol<br>Filicol<br>Detaxtrano  |
|   | Inhibidores de la absorción       | Neomicina<br>Fibras no absorbibles                    |
|   | Inhibidores de la reductasa       | Lovastatin  |
| Mecanismo múltiple                          |                                   | Próbucol<br>Pantetina<br>Pirozadil                    |
| Inhibición de la síntesis de las LDL y VLDL | Derivados ácido nicotínico        | Nicotinato de xantinol<br>Nicotinato de tocoferol     |
| Facilitación del catabolismo de las VLDL    | Derivados del ácido fibrico       | Clofibrato<br>Etofibrato<br>Binifibrato<br>Plafibrada |
|   | Análogos del ácido fibrico        | Bezafibrato<br>Fenofibrato<br>Gemfibrozil             |
|   | Acidos grasos omega-3             | Aceites pescado                                       |

lado, bloquean la lipólisis, con lo que reducen el nivel de ácidos grasos susceptibles de ser captados por el hígado como sustrato para la síntesis de triglicéridos y VLDL.

La acción de estos fármacos sobre los niveles plasmáticos de colesterol se basa en la reducción de la síntesis hepática del mismo a través de la inhibición de la HMG-CoA-reductora. Por otro lado, un aspecto que se debe mencionar es el aumento de los niveles plasmáticos de HDL causado por los fibratos, al parecer por un aumento de la síntesis de la apoproteína A-I, uno de los principales constituyentes de dichas lipoproteínas.

Se debe tener especial cuidado al asociar estos fármacos a otros como la tolbutamida, la difenilhidantoína y los anticoagulantes orales, pues pueden potenciar su efecto. Por último vale la pena mencionar que se ha demostrado, en especial con el clofibrato, que el uso prolongado de estos hipolipemiantes puede aumentar la incidencia de litiasis biliar.

b) Probuco: Es un fármaco que puede acumularse en el tejido adiposo, motivo por el cual sus efectos pueden durar varios meses después de haberse interrumpido su administración<sup>40</sup>. Aumenta el catabolismo de las LDL reduciendo los niveles de colesterol plasmático entre un 15 y un 25%. Su mecanismo de acción parece no estar ligado a los receptores LDL hepáticos, por lo que representaría una opción interesante como parte del tratamiento de las hiperlipidemias con ausencia de dichos receptores (hipercolesterolemia familiar)<sup>41, 42</sup>. Al parecer, el probuocol penetra en las LDL y las modifica, favoreciendo de esta manera su eliminación. Otros efectos de este fármaco serían la prevención de la formación de las placas de ateroma, por su efecto antioxidante de las LDL y potenciador del transporte del colesterol de los tejidos periféricos al hígado, y la reducción de los niveles de las HDL, lo cual estaría, curiosamente, relacionado de forma directa con una mayor regresión de los xantomatos<sup>43</sup>.

Por último, debe mencionarse el efecto de este fármaco sobre la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, por lo que debe ser utilizado con cautela en pacientes con arritmias cardíacas. También se pueden observar algunos efectos secundarios de tipo gástrico.

c) Resinas de intercambio aniónico: Son polímeros, insolubles en agua, resistentes a las enzimas digestivas y capaces de unirse a los ácidos biliares

en la luz intestinal. Ninguna de ellas se absorbe a nivel intestinal, por lo que se consideran los fármacos más seguros desde el punto de vista de la toxicidad.

El mecanismo de acción de las resinas es el siguiente. Durante su tránsito intestinal, se conjugan con los ácidos biliares mediante una unión irreversible. Por ello, se interrumpe la circulación enterohepática de los ácidos biliares y aumenta, de esta manera, la pérdida fecal de colesterol, ácidos biliares y otros ésteres neutros. Por otro lado, la absorción intestinal del colesterol y de las grasas provenientes de la dieta se ve perjudicada por la falta de sales biliares. Las resinas, al disminuir considerablemente el retorno de los ácidos biliares al hígado, inhiben el mecanismo limitante para la síntesis hepática de los mismos, por lo que aumentará su producción, requiriendo para ello del colesterol como sustrato. El hígado aumenta el número de receptores de LDL para captar todo el colesterol posible, con lo cual aumenta el catabolismo de dicha lipoproteína y se reducen los niveles plasmáticos de colesterol<sup>44</sup>.

Las resinas presentan como inconveniente su mal sabor y algunos efectos secundarios como estreñimiento y flatulencias. Por otro lado, estos compuestos pueden interferir con la absorción de otros fármacos o elementos liposolubles como las vitaminas.

d) Acido nicotínico: Pertenece a las vitaminas del complejo B. Su mecanismo de acción se explica por su potente efecto antiadrenérgico y antilipolítico a nivel del tejido adiposo. Como resultado, los niveles de ácidos grasos libres circulantes descienden entre 5 y 10 veces en relación a sus valores basales y el hígado, privado de sustrato, reduce la síntesis de triglicéridos y VLDL que, como se sabe, es precursora de las LDL. Con respecto a las HDL, se ha demostrado que el ácido nicotínico eleva los niveles plasmáticos de las mismas, favoreciendo de esta manera su efectividad en la reducción de la morbi-mortalidad coronaria.

Sus efectos secundarios más frecuentes son la cefalea y las crisis de rubefacción transitoria. Estos efectos pueden evitarse con un ajuste gradual de la dosis y, en el caso específico de los sofocos, mediante un tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroideos, ya que son fenómenos mediados por las prostaglandinas. Otros efectos secundarios son la hiperuricemia y la hiperglucemia. Un inconveniente importante es el de que su

efecto vasodilatador contraindica su empleo en los individuos con angina de pecho.

e) Inhibidores de la HMG-CoA-reductasa: Estos fármacos, mediante una inhibición competitiva de la citada enzima, reducen la síntesis hepática de colesterol. La explicación de este mecanismo de acción radica en la similitud de una de las cadenas laterales de estos fármacos con el sustrato sobre el cual actúa dicha enzima, el hidroximetilglutaril-coenzima A.

Como respuesta a esta reducción de la síntesis de colesterol, el hígado aumenta la actividad de sus receptores de LDL con la finalidad de captar más sustrato, lo que traerá como consecuencia un aumento del catabolismo de dicha lipoproteína y una reducción más efectiva de la colesterolemia (se han visto reducciones promedio de 25 a 45% en algunos casos de hipercolesterolemia familiar)<sup>45, 46</sup>.

Sus efectos secundarios pueden ser alteraciones de la función hepática, manifestada por una elevación de las transaminasas; también se han descrito algunos casos de opacidad corneal.

f) Ácidos grasos insaturados omega-3: Sus principales componentes, el ácido eicosapentanoico y el docosahexanoico, se encuentran en buenas cantidades en los aceites de pescados como salmón, trucha, sardinas, atún, pez espada, etc. Su principal efecto hipolipemiente es la reducción de la síntesis de triglicéridos y de VLDL y, a dosis altas, también de las LDL, aunque este efecto sea más relevante<sup>22</sup>.

Lo que sugiere actualmente con respecto a estos compuestos es que se aumente el consumo de los pescados ricos en ácidos grasos omega-3, al menos dos veces por semana, pero no se recomiendan el uso rutinario de suplementos dietéticos o cápsulas ni como tratamiento hipolipemiente de primera elección.

### Estrategia de selección de los fármacos hipolipemiantes

Para los casos de hipercolesterolemia sin hipertrigliceridemia acompañante, se recomienda el uso de las resinas de intercambio aniónico, comenzando a dosis bajas y luego aumentando gradualmente según efecto y tolerancia; también, como otra opción, el ácido nicotínico, empezando igualmente con dosis bajas para ir aumentándolas progresivamente. Los in-



hibidores de la reductasa, el probucol y los fibratos son la alternativa en caso de ineficacia de los anteriores asociados a los mismos.

Para los casos de hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia, suelen usarse el ácido nicotínico, los inhibidores de la reductasa y los fibratos como fármacos de primera elección.

Para las hipertrigliceridemias aisladas que puedan representar riesgo de pancreatitis y/o cuadros de abdomen agudo o para los casos de hipertrigliceridemia a expensas de una lipoproteína anómala (tipo III), se recomienda el uso de los fibratos como fármacos de primera línea.

Existen casos de hipercolesterolemias severas (por ejemplo la hipercolesterolemia familiar monogénica) en los que se necesitan reducciones de hasta un 50 % o más de las cifras de colesterol total o del colesterol transportado por las LDL para obtener los niveles deseados, lo que es muy difícil de conseguir con un único fármaco<sup>45</sup>. En este caso se debe recurrir al uso de terapias combinadas a base de fármacos con mecanismos de acción sinérgicos<sup>46</sup>. La asociación de los inhibidores de la reductasa con una resina consigue un promedio de reducción de las LDL de hasta un 56 %. Se ha estudiado también en estos casos la triple asociación, añadiendo probucol a la asociación antes mencionada, lográndose una discreta mejoría en los resultados<sup>45</sup>.

Para los casos de hipercolesterolemia rebelde a los tratamientos dietéticos y medicamentosos antes mencionados, existen una serie de tratamientos especiales que señalamos a continuación.

a) Anastomosis porto-cava: Es una técnica quirúrgica cuya indicación se está viendo cada día más limitada debido a sus efectos deletéreos a largo plazo.

b) By-pass ileal parcial: Es un tipo de cirugía con el que se han podido observar reducciones significativas de los niveles de LDL y colesterol. Está indicada en pacientes con hipercolesterolemia que no respondan a la terapia dietética y medicamentosa y que presenten riesgo de enfermedad coronaria.

c) Plasmaféresis: La utilización de esta técnica a intervalos mensuales resulta en una reducción de los niveles de LDL y colesterol, con lo que se disminuye notablemente el riesgo de enfermedad coronaria o la gravedad de la misma una vez establecida. Se han visto también muy buenos resultados en la reducción de la xantomatosis.

d) Trasplante hepático: Es una técnica actualmente indicada en los casos de hipercolesterolemia con ausencia total de los receptores LDL hepáticos (hipercolesterolemia familiar homocigota).

En el caso concreto de la hiperlipoproteinemia tipo I (déficit de LDL), el tratamiento es difícil y no existen fármacos eficaces para la misma. En estos casos es fundamental llevar una dieta severamente pobre en grasas, intentando mantener los niveles de triglicéridos por debajo de los considerados de riesgo de pancreatitis recurrentes (< 1000 mg/dl). Cuando la enfermedad es debida a una deficiencia de la apoproteína C-II se puede administrar, en casos de alto riesgo, esta apoproteína mediante infusiones de plasma. En los casos en que la hiperlipoproteinemia tipo I sea secundaria se debe tratar la enfermedad de base y se podrá indicar la heparina (activadora de la LPL).

Por último en lo que se refiere a las hiperlipidemias secundarias, el tratamiento debe ir dirigido a la corrección de la causa primaria (ver tabla III) ya que con esto conseguiremos, en la mayoría de los casos, una corrección de los niveles de los lípidos plasmáticos. Sólo en muy pocos casos se tiene que recurrir al uso de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento de los mismos.

## Bibliografía

1. Gotto AM y Farmer JA. *Risk factors for coronary artery disease*. En: Braunwald E (ed) *Heart disease: A textbook for cardiovascular medicine*. Philadelphia Saunders Co, 1.153-1.190, 1988.
2. Woolf N. *The morphology of atherosclerotic lesions*. En: Crawford T, ed. *Pathology of atherosclerosis*. Londres, Dutteworth, 47-82, 1982.
3. Leaf A y Weber PC. *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease*. En: Braunwald E (ed) *Heart Disease: A textbook for cardiovascular medicine. An update. Third Edition*. London. Saunders Co, 49-60, 1988.
4. Solberg LA y Strong JP. *Risk factors and atherosclerotic lesions a review of autopsy studies*. *Arteriosclerosis* 3: 187-198, 1983.
5. Keys A. *Coronary heart disease in severe countries*. *Circulation* 41: 1-199, 1970.
6. *Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease*. *JAMA* 251: 351-364, 1984.
7. *Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinic coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering*. *JAMA* 251: 365-374, 1984.
8. Rubenstein C, Romhilt D, Segal P et al. *Dyslipoproteinemias and manifestation of coronary heart disease. The Lipid Research*

*Clinics Program Prevalence Study*. *Circulation* 73: 191-199, 1986.

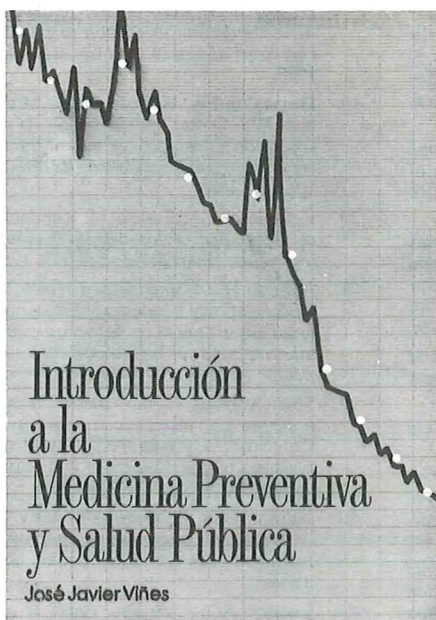
9. Castelli WP, Gaurison RJ, Wilson WF et al. *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study*. *JAMA* 256: 2.835-2.838, 1986.
10. Watkins LO, Neaton JD y Kuller LH. *High density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease incidence in white and black MRFIT Usual care men*. *Circulation* 71: 417A, 1985.
11. Miller NE, Forde OH, Theller DS y Mjos OD. *The Tromso heart study. High density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective care-control study*. *Lancet* 1: 965-968, 1977.
12. Miller NE. *Associations of high density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis*. *Am Heart J* 113: 589-597, 1987.
13. Sterner G, Schwartz L, Shumarck S y Poapst M. *The association of increased levels of intermediate density lipoprotein with smoking and with CAD*. *Circulation* 75: 124-130, 1987.
14. Tatami R, Matuhi U, Veda K et al. *Intermediate density lipoprotein and cholesterol rich VLDL in angiographically determined coronary artery disease*. *Circulation* 64: 1.174-1.179, 1981.
15. Kraus RM. *Relationship of intermediate and low density lipoprotein subspecies to risk of coronary artery disease*. *Am Heart J* 113: 578-582, 1987.
16. Kraus RM, Lindgmen FT, Williams PT et al. *Intermediate density lipoproteins and no-gression of coronary artery disease in hypercholesterolemic men*. *Lancet* 11: 62-66, 1987.
17. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD y Braud RJ. *Epidemiology as a guide to clinical decision. The association between triglycerides and coronary heart disease*. *N Engl J Med* 302: 1.383-1.389, 1980.
18. Ishikawa T, Fidge N, Helle DS et al. *The Tromso heart study: serum apolipoprotein AI concentration in relation to future coronary heart disease*. *J Clin Invest* 8: 179-183, 1978.
19. Dwrington PN, Hunt L, Ishola M y Stephem WP. *Serum apolipoprotein AI and lipoproteins in middle age men without previous myocardial infarction*. *Br Med J* 56: 206-212, 1986.
20. Kesaniemi YA, Faskila M, Kervinen K et al. *Regulation of low-density lipoprotein B levels*. *Am Heart J* 113: 508-513, 1987.
21. *Helsinki Heart Study Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults*. *Arch Intern Med* 148: 36-69, 1988.
22. Soler-Argilaga C. *Introducción a las lipoproteínas y su relación con la aterosclerosis*. En: Soler-Argilaga (ed) *Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria*. Barcelona. Ed MCR, 17-26, 1988.
23. Nilsson-Ehle P, Garfinkle AS y Schotz MC. *Lypolitic enzymes and lipoprotein metabolism*. *Ann Rev Biochem* 46: 667-694, 1983.
24. Cooper AD y Yu Pys. *Rates of removal and degradation of chylomicron remnants by isolated perfused rat liver*. *J Lipid Res* 16: 635-643, 1978.
25. Nicoll A y Lewis B. *Evaluation of the roles of lipoproteinlipase and hepatic lipase in li-*

- poprotein metabolism: in vivo and in vitro studies in man. Eur J Clin Invest 10: 487-495, 1980.
26. Soutar AK, Myant NG y Thompson GR. Metabolism of apolipoprotein B containing lipoproteins in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 32: 315-325, 1979.
  27. Pittman RC, Carew TE, Attle AD et al. Receptor-dependent and receptor independent degradation of low density lipoprotein in normal rabbits and in receptor-deficient mutant rabbits. J Biol Chem, 7.994-8.000, 1982.
  28. Glickman RM, Green PH, Lees RS y Talla A. Apoprotein A-I synthesis in normal intestinal mucosa and in Tangier disease. N Engl J Med 290: 1.424-1.427, 1978.
  29. Hamilton RL, Williams MC, Fielding CJ y Havel RJ. Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. J Clin Invest 58: 667-680, 1976.
  30. Soler-Argilaga C. Metabolismo de las HDL. Interrelaciones con otras clases lipoproteicas. En: Soler-Argilaga. Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria. Editorial MCR. Barcelona, 181-193, 1988.
  31. Wu A y Windmueller HG. Relative contributions by liver and intestine to individual plasma apolipoproteins in the rat. J Biol Chem 254: 7.316-7.322, 1979.
  32. Carmena R. Hiperlipoproteinemias: Concepto, clasificación, patogenia y diagnóstico. En: Carmena R (ed) Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento. Barcelona. Ed Doyma, 27-37, 1987.
  33. Ascaso JF. Hiperlipoproteinemias secundarias. Generalidades y clasificación. En: Carmena R (ed) Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento. Barcelona. Ed Doyma, 79-86, 1987.
  34. Manninen V, Ello M, Frick MH et al. Modificaciones lipídicas y reducción de la incidencia de cardiopatía isquémica en el Helsinki Helsinki Heart Study. JAMA 260: 641-51, 1988.
  35. Krauss RM. Regulation of high density lipoprotein levels. Med Clin N Am 66: 111-114, 1982.
  36. Sady SP, Thompson PA, Cullinane EM, Kantor MA, Domagala E y Herbert PN. Prolonged exercise augments plasma triglyceride clearance. JAMA 256: 2.522-2.555, 1986.
  37. Carmena R. Tratamiento de las hiperlipoproteinemias con fármacos hipolipemiantes. En: Carmena R (ed) Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento. Barcelona. Ed Doyma, 127-137, 1987.
  38. Sasaki J, Tanabe Y, Saku K, Takii M y Arakawa K. Alterations in lipoproteins with discontinuation of probucol. Curr Therap Res 42: 640-54, 1987.
  39. Schwartz CJ. Probucol: A review of the past and a look to the future. Am J Cardiol 62: 1B-5B, 1988.
  40. Baker SG, Joffe BI, Mendelsson D y Sefitel HC. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with probucol. S Afr Med J 62: 7-11, 1982.
  41. Yamamoto A, Matzuzawa Y, Yokohama S, Funahashi T, Yamamura T y Burnichiro K. Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 27: 29H-35H, 1986.
  42. Shephard J, Packard CJ, Bicker S, Laurie TDV y Morgan HG. Cholestiramine promotes receptor mediated low density lipoprotein catabolism. N Engl J Med 302: 1.219-22, 1980.
  43. Witzum JL, Simmons D, Steinberg D et al. Intensive combination drug therapy of familial hypercholesterolemia with lovastatin and colestypol hydrochloride. Circulation 79: 16-28, 1989.
  44. East C, Billheimer DW y Grundy S. Combination drug therapy for familial combined hyperlipidemia. Ann Intern Med 109: 25-32, 1988.

## RISK AND TREATMENT OF HYPERLIPROTEINEMIAS

### Summary

The role of lipid disorders in the pathogenesis of coronary heart disease is reviewed. It is also presented the pathophysiology of hyperlipidemias and its current therapeutic policies.



**NOVEDAD**

## INTRODUCCION A LA MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA

José Javier Viñes

Número de páginas: 500

Formato: 17 x 24 cm.

P.V.P.: 5.500 Ptas. (IVA incluido)



**EUNSA**

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A.

Plaza de los Sauces, 1 y 2 - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850\*

BARAÑAIN-PAMPLONA (ESPAÑA)