DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

"VALORACION DE LA INFLUENCIA EJERCIDA POR LOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS SOBRE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS"

CARMEN MARIA RODRIGUEZ LOPEZ

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 1989 a 1990 Folio 72 vto Número 145

Reunido en el dia de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.ª Carmen María Rodríguez López, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente habia elegido: Valoración de la influencia ejercida por los farmacos antiepilépticos sobre las concentraciones séricas de lipidos y lipoproteinas

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de apto "cum laude" por unanimidad

Granada 2 de febrero de 1990

El Secretario del Tribunal,

José M. Bauzeus

EL PRESIDENTE,

Fdo.: F. ALBA

Fdo.: José M. Bauzeus

EL VOCAL,

Fdo: A. MUÑOZ MOLES

EL VOCAL,

Fdo.: [illegible]

EL VOCAL,

Fdo.: [illegible]

FIRMA DEL GRADUANDO,

Dpto. de Farmacología

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
Y TERAPEUTICA

AVDA. MADRID S/N.
18012 GRANADA
ESPAÑA
TELEF. (9)58 20 11 62

Dª ELENA PITA CALANDRE, PROFESORA TITULAR DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA: Que Dª Carmen Mª Rodríguez López ha realizado la Tesis Doctoral "VALORACION DE LA INFLUENCIA EJERCIDA POR LOS FARMACOS ANTI-EPILEPTICOS SOBRE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS" bajo mi dirección.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Granada, a 15 de Diciembre de mil novecientos ochenta y nueve.

Fdo. Prof. ELENA PITA CALANDRE

Concluido este trabajo de investigación quisiera mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me prestaron apoyo y ánimo constante durante el tiempo que duró su elaboración.

A la profesora Elena Pita Calandre, adjunta clínica del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Granada, directora del presente trabajo que me introdujo en su línea de investigación y me proporcionó el estímulo personal y apoyo institucional para ponerlo en práctica, siguiendo constantemente al desarrollo del mismo con sugerencias, críticas, revisión y comentarios, a parte de ofrecerme su inestimable amistad.

A Mª Dolores Cano Parra y Antonia Blázquez Ortíz, adjuntas clínicas del Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Granada, así como al personal auxiliar del mismo por la realización de las determinaciones bioquímicas, base previa en la que se basa este trabajo.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Granada que me proporcionó la mayor parte de los niños que constituyeron el grupo control.

A mis compañeros del hospital por facilitarme la consecución del grupo control de adultos.

A Mª Isabel de la Rosa Salamanca y a Cruz Muñoz Velasco que me ayudaron en el tratamiento y selección de las muestras.

A Purificación Estévez Salamanca que contribuyó a la realización material de esta tesis.

A Esperanza del Pozo Gavilán y a Ignacio Cano que además de su amistad me ayudaron en la resolución de ciertos problemas de presentación y edición de este trabajo.

A todos los miembros del Departamento de Farmacologia, porque directa o indirectamente me apoyaron y estimularon a concluir este trabajo.

A MIS PADRES

A JOSE MANUEL Y A MAR

Los resultados obtenidos en el presente trabajo han sido presentados en los siguientes Congresos:

RODRIGUEZ LOPEZ, C.M.; PITA CALANDRE, E.; BLAZQUEZ ORTIZ, A.; GARCIA DELGADO, R. Influencia de la Edad y del Tratamiento Antiepiléptico sobre las concentraciones plasmáticas de Colesterol. *VI Reunión de la Sociedad Española de Farmacología Clínica Hospitalaria.* Sevilla, 1988.

PITA CALANDRE, E.; RODRIGUEZ LOPEZ, C.M.; BLAZQUEZ ORTIZ, A. Influence of Antiepileptic Therapy on Total and High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *IV World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics.* Mannheim-Heidelberg, 1989.

PITA CALANDRE, E.; RODRIGUEZ LOPEZ, C.M.; BLAZQUEZ ORTIZ, A; CANO M.D. Total and High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *19th International Epilepsy Congress.* New Delhi, 1989.

INDICE

1. INTRODUCCION 1

1.1. Lipoproteínas plasmáticas 2
1.1.1. Datos generales 2
1.1.2. Apolipoproteínas 8
1.1.3. Metabolismo 19
1.1.3.1. Metabolismo de los quilomicrones y transporte de lípidos exógenos 19
1.1.3.2. Metabolismo de las VLDL-LDL y transporte de lípidos endógenos 21
1.1.3.3. Metabolismo de las HDL y transporte centrípeto de colesterol 25
1.1.4. Lípidos y aterosclerosis 28
1.1.4.1. Influencia del colesterol total 29
1.1.4.2. Influencia de los triglicéridos 32
1.1.4.3. Influencia de las lipoproteínas 33

1.2. Fármacos que actúan sobre el metabolismo lipídico 44
1.2.1. Principales fármacos hipolipemiantes 44
1.2.1.1. Acido nicotínico 45
1.2.1.2. Clofibrato 48
1.2.1.3. Gemfibrocil y otros fibratos 52
1.2.1.4. Resinas de intercambio aniónico 54
1.2.1.5. Inhibidores de la HMG CoA reductasa 58
1.2.1.6. Probucol 61
1.2.2. Fármacos hipolipemiantes de importancia secundaria 63
1.2.2.1. Dextrotiroxina sódica 63
1.2.2.2. Neomicina 64
1.2.2.3. Beta-sitosterol 66
1.2.2.4. Pantetina 66
1.2.2.5. Sultosilato 66
1.2.2.6. Pirozadil 67
1.2.2.7. Hormonas sexuales 67

1.2.3. Otros fármacos que pueden modificar el perfil lipídico 69
1.2.3.1. Medicamentos cardiovasculares 70
1.2.3.1.1. Diuréticos 70
1.2.3.1.2. Bloqueantes beta-adrenérgicos 72
1.2.3.1.3. Bloqueantes alfa-adrenérgicos 77
1.2.3.1.4. Adrenérgicos centrales 78
1.2.3.1.5. Vasodilatadores directos 80
1.2.3.1.6. Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina 80
1.2.3.1.7. Antagonistas del calcio 80
1.2.3.2. Otros medicamentos 81
1.2.3.2.1. Antihistamínicos H2 81
1.2.3.2.2. Benzodiacepinas 82
1.2.3.2.3. Antiepilépticos 82

1.3. Objetivos 83

2. MATERIAL Y METODOS 85

2.1. Selección de la casuística 86

2.2. Parámetros valorados 87

2.3. Valoración de los resultados 88

2.4. Análisis estadísticos utilizados 89

3. RESULTADOS 91

3.1. Aspectos generales 92

3.2. Comparación entre el grupo control y los sujetos epilépticos 94

3.3. Comparación de los distintos grupos de tratamiento antiepiléptico frente a grupo control 96
3.3.1. Datos globales 96
3.3.2. Influencia de la edad 98
3.3.3. Influencia del sexo 100
3.3.4. Comparación por grupos de edad y sexo 100
3.3.5. Influencia de la dosis del fármaco y de la duración del tratamiento 102

4. DISCUSION 189

4.1. Aspectos generales 190

4.2. Comparación entre el grupo control y los sujetos epilépticos 192

4.3. Comparación de los distintos grupos de tratamiento frente a grupo control 195
4.3.1. Datos globales 195
4.3.2. Influencia de la edad 201
4.3.3. Influencia del sexo 203
4.3.4. Comparación por grupos de edad y sexo 206
4.3.5. Influencia de la dosis del fármaco y de la duración del tratamiento 208
4.3.6 Posible mecanismo de acción de los efectos de los fármacos antiepilépticos sobre los lípidos plasmáticos 209

5. CONCLUSIONES 214

BIBLIOGRAFIA 218

INTRODUCCION

1.1 LIPOPROTEINAS PLASMATICAS.

1.1.1. Datos generales sobre las lipoproteínas plasmáticas.

Los ácidos grasos, glicéridos, fosfolípidos, colesterol y otras sustancias lipídicas son muy poco solubles en agua, necesitando unos mecanismos especiales para ser transportadas por la sangre y otros líquidos extracelulares; así, los triglicéridos, los fosfolípidos y el colesterol libre y/o esterificado se asocian a proteínas especiales denominadas apoproteínas o apolipoproteínas (Apo), formando complejos denominados lipoproteínas (Montgomery, R. et al., 1982).

Las lipoproteínas son macromoléculas no aisladas e independientes unas de otras sino integrantes de un espectro de partículas que van variando de continuo su composición lipídica y proteica, apareciendo algunas de ellas como consecuencia de la degradación catabólica de otras; representan la unidad funcional del transporte de lípidos insolubles en agua (Mataix Verdu, F.J. y Martínez de Victoria Muñoz, E., 1988).

Teniendo en cuenta la densidad, la composición y/o la movilidad electroforética, mediante métodos de ultracentrifugación y/o electroforesis, se distinguen cinco grandes clases de lipoproteínas, con marcadas diferencias físico-químicas y funcionales (Montgomery, R. et al., 1982):

a) Quilomicrones. Son las partículas lipoproteícas menos densas y de mayor tamaño, carecen de movilidad electroforética y están compuestas fundamentalmente por lípidos (98% de su peso total), siendo escaso su contenido proteico. Transportan principalmente triglicéridos procedentes de la dieta, desde el intestino a los diversos órganos. No se ha llegado a establecer una relación entre niveles plasmáticos elevados de quilomicrones y la patogenia de la aterosclerosis; sin embargo, la elevación de las partículas residuales de los mismos, denominadas quilomicrones remanentes parecen estar implicadas en la misma (Carmena, R. y Serrano, S., 1988).

b) Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Son también particulasgrandes; su movilidad electroforética oscila entre la de las alfa y las beta lipoproteínas y contienen alrededor de un 90% de lípidos, siendo el 50 al 65% de los mismos triglicéridos. Su función consiste en transportar triglicéridos sintetizados endógenamente, desde el hígado a otros tejidos. En la actualidad permanece sin dilucidar el papel de esta lipoproteína en el proceso de aterogénesis (Reardon, M.F. et al., 1985).

c) Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Son partículas procedentes del catabolismo de las VLDL, ricas en ésteres de colesterol; aproximadamente la mitad de las IDL se convierten en lipoproteínas de baja densidad (Stryer, L., 1988). Su densidad y movilidad electroforética son intermedias entre las VLDL y las LDL. En la actualidad existen estudios que demuestran una relación positiva entre concentraciones plasmáticas elevadas de IDL y el proceso aterogénico (Tatami, R. et al., 1981; Reardon, M.F. et al., 1985; Kraus, R.M. et al., 1987; Steiner, G. et al., 1987).

d) Lipoproteínas de baja densidad (LDL). Su papel principal es transportar el colesterol a los tejidos periféricos, siendo las principales transportadoras del colesterol en sangre, y regular la síntesis de "novo" del colesterol en estos lugares (Stryer,L., 1988). Concentraciones séricas elevadas de estas lipoproteínas tienen gran poder aterogénico, debido a que estas partículas transportan la mayor parte del colesterol plasmático (Grundy, S.M., 1986; Plaza Pérez, I., 1988; Mordasini, R. and Riesen, W.F., 1989).

e) Lipoproteínas de alta densidad (HDL). Son las lipoproteínas de más alta densidad debido a que su contenido proteico es elevado. Su misión es diferente a las de las restantes lipoproteínas, ya que consiste en captar el exceso de colesterol de tejidos periféricos y transferirlo a otros que lo necesiten (bién directamente a través de las HDL o por su transferencia a VLDL o LDL) o al hígado para ser eliminado del organismo (Mahley, R. W., 1985). Existe una relación negativa, claramente establecida, entre las concentraciones plasmáticas de HDL y el riesgo de aterosclerosis (Miller, N.E. et al., 1977; Heiss, G. et al., 1980; Plaza Pérez, I., 1988; Assman, G. et al., 1989a).

Las características físicas y composición lipoproteica de las diferentes lipoproteínas se muestran en las tablas I y II.

Cada una de las clases lipoproteicas representa una población heterogénea de partículas susceptibles de ser agrupadas en subclases, con diferencias físicas y químicas (Soler Argilaga, C., 1988). Así, por ejemplo, dentro de las HDL, por métodos de ultracentrifugación se diferencian dos subclases principales: HDL-2 y HDL-3. Además, por técnicas cromatográficas, se diferencian tres subclases dentro de la HDL-2: una denominada HDL-2 sin Apo E, que representa el 85% del total de la HDL-2 y que contiene apoproteínas A-I, A-II y C; a la segunda se le ha llamado HDL-2 con Apo E, por contener junto a las apoproteínas A-I y A-II, Apo E, representa el 12% de las HDL-2; una tercera, que representaría el 3% del total de las HDL-2 y cuyo contenido proteico más importante es la Apo B, siendo esta lipoproteína muy similar a la Lp(a), tanto en su composición química como en su tamaño y tendría un comportamiento patogénico en la aterosclerosis similar a las LDL, es decir, sería aterogénica. También se ha descrito una nueva subclase de HDL, llamada HDL transcriptor o HDL-c, muy rica en colesterol esterificado y Apo E, que aparece en el plasma tras una dieta rica en colesterol (Carmena, R. y Serrano, S., 1988).

La Lp(a) es una lipoproteina que se describió como una variante genética de las LDL, habiéndose demostrado posteriormente que tiene entidad propia, estando constituída por un 65% de Apo B, un 15% de una albúmina no inmunorreactiva y un 20% de una proteína específica portadora del antígeno Lp(a); su metabolismo es independiente de las otras lipoproteínas y en la actualidad no está completamente aclarado, al igual que su función y su transmisión genética que parece realizarse de forma poligénica autosómica. La elevación plasmática de esta lipoproteína se ha relacionado con los procesos ateromatosos, especialmente en personas normolipémicas (Masdeu, S., 1985; Masdeu, S. y Ras, R.M., 1986).

A excepción de las HDL nacientes que tienen una estructura discoidal (Green, P.H.R. et al., 1978), las lipoproteínas plasmáticas adoptan una forma esferoidal, distinguiéndose en cada una de estas partículas esferoidales un

núcleo o core de lípidos no polares, principalmente triglicéridos y ésteres de colesterol, y una capa periférica polar constituida por fosfolípidos, colesterol libre y apoproteínas (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986a), siendo la capacidad de éstas últimas de formar hélices anfipáticas la que permite su unión con los lípidos (Shaefer, E.J. and Levy R.I., 1985).

TABLA I

Caracteristicas básicas de las lipoproteinas plasmáticas

Clases lipoproteicas	Densidad	Movilidad electroforética	Diametro (Å)
Quilomicrones	< 1.006	Origen	750-12.000
α-VLDL	< 1.006	α_2, pre β	500-700
β-VLDL	< 1.006	β	500-600
IDL	1.006-1.019	Entre β y pre-β	300-500
LDL	1.019-1.063	β	225
Lp(a)	1.050-1.080	pre-β	180
HDL_2	1.063-1.125	α_1	100
HDL_3	1.020-1.090	α_1	150
HDL_c	1.060-1.090	Entre α_1 y α_2	200

(Tomada de Soler-Argilaga, C. 1988)

TABLA II

Composicion de las lipoproteinas plasmáticas (% de la masa total)

Clases lipoproteicas	Proteina	Fosfolipidos	Colesterol esterificado	Colesterol libre	Trigliceridos
Quilomicrones	2	3	3	2	90
α-VLDL	6	14	16	4	60
β-VLDL	12	15	32	16	25
IDL	18	22	32	8	20
LDL	21	22	42	8	7
Lp(a)	21	20	45	8	6
HDL_2	44	26	20	5	5
HDL_3	52	28	15	3	2
HDL_c	19	43	- 37	-	1

(Tomada de Soler-Argilaga, C, 1988)

1.1.2. Apolipoproteínas.

Las apolipoproteínas o apoproteínas (Apo) son los componentes proteicos de las lipoproteínas, en cuya composición también forma parte una pequeña proporción de glúcidos.

Alaupovic (1971) definió las apolipoproteínas como proteínas constituidas por uno o varios polipéptidos, con capacidad para unir lípidos y formar con ellos partículas lipoproteicas solubles. Pero las apoproteínas no solo son las encargadas de solubilizar lípidos, sino que están también implicadas en su transporte y metabolismo, pudiendo agruparse las funciones principales de las mismas en:

a) Fijación de lípidos y mantenimiento de la estructura lipoproteica.

b) Activación o inhibición de las enzimas clave que regulan el metabolismo lipoproteico en la sangre.

c) Mediación de la interacción de ciertas lipoproteínas con receptores específicos de la superficie celular (Soler-Argilaga, C., 1988).

La aplicación de métodos fisicoquímicos e inmunológicos han permitido conocer la existencia de diversas apoproteínas y subfracciones de las mismas, que se distribuyen desigualmente entre las diversas clases lipoproteicas; en la tabla III se muestra el peso molecular, la concentración plasmática, la distribución entre las clases lipoproteicas, la función y el origen de las apoproteínas mejor estudiadas. Como puede apreciarse, la apo A se encuentra principalmente en las HDL y los quilomicrones, la apo B-100 es el componente cuantitativamente más importante o único de las LDL y se encuentra también en las VLDL; la apo B-48 es un componente de los quilomicrones; las apo C se distribuyen en quilomicrones, VLDL y HDL y las apo E se hallan en VLDL, IDL, partículas residuales de quilomicrones y ciertas HDL.

A continuación se muestra un resumen de las características más importantes de las principales apoproteínas (Rubio, M.J. y col., 1986):

Apo A-I: es una cadena polipeptídica de 243 aminoácidos, que es sintetizada como un precursor preproapo A-I de 267 aminoácidos que da lugar a una proapo A-I y, posteriormente, a la apo A-I madura. La mayor parte se sintetiza en las células de la mucosa intestinal (duodeno y yeyuno) donde es incorporado al quilomicrón; tras la degradación de los quilomicrones se desprenden partículas ricas en apo A, fosfolípidos y, en menor cantidad colesterol, que son transferidas a las HDL. Parte de la apo A-I es de síntesis hepática, siendo incorporada a las HDL nacientes. Esta apoproteína se encuentra tanto en las HDL-2 como en las HDL-3.

La apo A-I es el mayor constituyente proteico de las HDL, por lo que parece ser un importante componente estructural de estas lipoproteínas.

Su función más importante es su papel como activador de la lecitin colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima que actúa esterificando el colesterol plasmático; aunque "in vitro" es imprescindible la presencia de esta apoproteína para la acción de la LCAT, "in vivo", sin embargo, no parece ser un cofactor imprescindible, ya que el enzima podría actuar sin esta apoproteína, si bién sería necesaria para su máxima activación. Por otra parte, parece intervenir en la transformación de la HDL-3 en HDL-2 (sustrato sobre el que actúa la LCAT) al actuar aceptando material liberado durante la lipolisis de quilomicrones y VLDL, especialmente fosfolípidos y apo C.

Se han detectado seis subespecies de apo A-I, siendo sintetizadas unas en el hígado y otras en el intestino, aunque normalmente solo existen dos de ellas en elevada cantidad en plasma en ayuno.

Como variantes genéticas de esta apo se han descrito: la A-I de Tangier, la A-I de Milano, la A-I de Marburg y la A-I de München.

Apo A-II: es un dímero formado por dos cadenas idénticas de 77 aminoácidos, de secuencia conocida, unidas entre sí por un puente disulfuro en el aminoácido 6, siendo sintetizada como un precursor preproapo A-II de 100 aminoácidos que da lugar a una proapo A-II y posteriormente a la apo A-

II madura. La mayor parte se sintetiza a nivel hepático, aunque también se origina en células de la mucosa intestinal (duodeno y yeyuno).

Muestra un elevado porcentaje de estructura alfa helicoidal (un 35% cuando no está unida a lípidos y un 61% cuando se halla asociada a fosfolípidos y colesterol en proporciones similares a las que muestran las HDL), lo que parece tener un especial significado funcional. Facilita la asociación de los lípidos con la apo A-I; cada una de estas apoproteínas (A-I y A-II) muestra un grado de afinidad distinto para este tipo de compuestos, de tal manera que la cantidad total presente en una determinada partícula de HDL depende, además de la cantidad absoluta de apo A, de la proporción relativa de cada uno de los subtipos apo A-I y apo A-II (Segura, R., 1988).

Ciertos datos de tipo experimental sugieren que la apo A-II podría actuar como inhibidor de la LCAT y/o activador de la lipasa hepática, pero estas teorías no han sido suficientemente comprobadas.

La apo A-II puede unirse a las apo E, careciendo este complejo de capacidad para unirse al receptor de la apo E, propiedad de ésta última en estado libre; sin embargo, se desconoce si la apo A-II actúa aquí como un modulador fisiológico de la unión de apo E a su receptor.

Se han detectado cuatro subespecies de esta apoproteína.

Apo A-IV: es una glicoproteina constituida por una sola cadena polipeptídica a la que se une un oligosacárido que representa el 6% del peso de la molécula. Se sintetiza en intestino, incrementándose significativamente su síntesis y secreción durante la absorción de lípidos; las proteínas nacientes se combinan con los lípidos en el aparato de Golgi y se secretan incorporadas a la superficie de los quilomicrones.

En el ser humano, el 80-90% de esta apoproteína, como mínimo, se halla con la fracción de densidad superior a 1,210 gr/ml, libre de lipoproteínas; no obstante, la apo A-IV es un constituyente importante de las HDL y de los quilomicrones de la linfa. Existen datos que sugieren que la apo A-IV es

transferida en primer lugar a la fracción exenta de lipoproteínas y, más tarde, de este fondo común a las HDL; al parecer esta segunda transferencia va ligada a la formación de ésteres de colesterol (Segura, R., 1988).

La apo A-IV parece desempeñar funciones específicas en el transporte de los lípidos y en el metabolismo de las lipoproteínas del plasma. El contenido de apo A-IV en las lipoproteínas de la linfa aumenta durante la absorción de los lípidos; de forma parecida, la concentración de esta apoproteína en el plasma aumenta en el período postprandial.

Así, la apo A-IV está implicada en la absorción intestinal de lípidos, la formación o constitución de lipoproteínas y el metabolismo de los ésteres de colesterol, estando, a su vez, repartida en tres compartimentos: lipoproteínas ricas en triglicéridos, HDL y fracción libre de lipoproteínas. En las HDL esta apoproteína se halla asociada a partículas de tamaño inferior a las HDL-3, estando en estas lipoproteínas el catabolismo de las apo A-IV separado del de la apo A-I (Segura, R., 1988).

El comportamiento cinético de la apo A-IV circulante sugiere que no se encuentra libre en el plasma sino formando parte de un complejo con fosfolípidos y colesterol (o bién que se halla en una conformación especial), siendo en las HDL donde esta apoproteína parece alcanzar el punto final de su catabolismo dado que no se observa transferencia de radioactividad entre éste y los otros compartimentos que poseen apo A-IV (Segura, R., 1988).

Se han detectado tres subespecies de esta apoproteína y algunas variantes genéticas de la misma; de entre éstas últimas la denominada apo A-IV de Marburg aparece aproximadamente en un 10% de la población alemana.

Apo D (inicialmente apo A-III): es una glicoproteína que contiene un 18% de carbohidrato por peso de molécula, encontrándose principalmente en la HDL.

En un principio se pensó que activaba a la LCAT, pero esta hipótesis no ha sido confirmada. Parece actuar como transportador de la LCAT o aceptor del producto formado durante esta reacción, habiéndose detectado complejos apo D-apo A-I-LCAT-éster de colesterol, por lo que pudiera ser responsable de la transferencia de estos ésteres de colesterol recién sintetizados a otras lipoproteínas ; no obstante, a este respecto hay opiniones contrarias, sugiriendo algunos autores que los ésteres de colesterol son transferidos a las lipoproteínas por transportadores específicos, diferentes de la apo D.

Se han descrito seis subespecies de la apo D en plasma, al parecer debidas a heterogeneidad en los carbohidratos.

Apo B: forma parte de los quilomicrones, de las VLDL, de las IDL, de las LDL y de la Lp(a).

Por la sangre circulan dos formas de apo B: la apo B-100 sintetizada en el hígado y la apo B-48 sintetizada a nivel intestinal. La porción proteica de la apo B-100 consta de 4536 aminoácidos, siendo la secuencia de la apo B-48 idéntica a la mitad (48%) amino-terminal de la apo B-100 (Olofsson, S.O. et al., 1987).

Desde hace tiempo la cuestión de cómo surgen las dos formas diferentes de apo B ha constituido un enigma, creyéndose hasta hace poco que ambas proteínas procedían de genes distintos; hoy se sabe que en el punto donde termina la apo B-48 existe un único cambio de nucleótido en el RNAm que sustituye un codón stop en la secuencia de lectura (Powell, L.M., et al., 1987; Chen, S.H. et al, 1987); así, la translación del RNA de la apo B-48 en el intestino produce una proteína que representa los 2.152 residuos aminoácidos aminoterminales de la apo B-100, conociéndose que el gen de la apo B-100 no contiene este codón stop,por lo que el RNAm de la apo B intestinal debe ser modificado durante o después de su transcripción desde el gen.

La apo B-100 es necesaria para el ensamblaje de los triglicéridos sintetizados a nivel endógeno con el colesterol en las VLDL, así como para el trans-

porte de triglicéridos a los músculos periféricos y el tejido adiposo; después de perder los triglicéridos, la partícula resultante (LDL) es relativamente rica en colesterol y contiene apo B-100 como único componente proteico, siendo esta apoproteína el ligando que media la captación celular de colesterol por la via del receptor de LDL (The Lancet, 1988).

La forma intestinal de la apo B, como ya se ha comentado, es idéntica a la mitad amino-terminal de la forma hepática, de ahí su designación como apo B-48, careciendo de la región carboxi-terminal de la apo B que se une al receptor de LDL. La apo B-48 es esencial para la incorporación del colesterol y de los triglicéridos de la dieta a los quilomicrones, proceso que tiene lugar en la célula intestinal absortiva,y para su transporte a la periferia (The Lancet, 1988).

La apo B parece ser absolutamente necesaria para la absorción de la dieta grasa, especialmente triglicéridos y posiblemente colesterol, y probablemente también debe ser necesaria para la secreción de triglicéridos del hígado, ya que los sueros de individuos afectos de abetalipoproteinemia no contienen nada de grasa.

La región de la apo B-100 que interactua con el receptor de LDL se ha identificado como un dominio carboxi-terminal cargado positivamente y enriquecido con residuos de aminoácidos básicos (Knott, T. J. et al., 1986); este dominio muestra homología de la secuencia aminoácida con la región de la apo E que se une al receptor de LDL. Se ha descrito una mutación del dominio de la apo B de unión al receptor, que produce una LDL con afinidad reducida para el receptor de LDL y causa una hipercolesterolemia moderada (Ommerarity, T.L. et al., 1987).

Se han detectado otras dos subespecies de apo B que se han designado como apo B-74 y apo B-26, que son fragmentos complementarios resultantes de la escisión de la apo B-100 y están presentes en pequeña cantidad en las LDL de algunos individuos (Segura, R., 1988); también se han descrito variantes genéticas que están aún poco estudiadas.

Apolipoproteínas C: se han encontrado en todos los tipos de lipoproteínas, representando aproximadamente el 5% de las proteínas de las HDL (en particular de la HDL-2), el 40-60% de las proteínas de las VLDL, existiendo trazas proteicas en las LDL y constituyendo, junto con la apo B, el 90% de las proteínas de los quilomicrones.

Son sintetizadas principalmente en el hígado, siendo su lugar de entrada en las lipoproteínas probablemente a través de las HDL; de ahí pasan a las VLDL cuando son necesarias para la lipolisis, pero sólo en partículas recién sintetizadas. En cada paso de deslipidación de las VLDL a LDL, una cierta fracción de apo C es transferida de nuevo a las HDL.

Estas apoproteínas se caracterizan, al igual que las apo A, por formar complejos con los fosfolípidos.

Se distinguen los siguientes tipos de apo C:

-Apo C-I: es la más pequeña de las apo C, siendo sintetizada a nivel hepático como un precursor preapo C-I de 83 aminoácidos, que dará lugar a la apo C-I madura de 57 aminoácidos. Forma parte de las HDL y partículas ricas en triglicéridos.

Su función "in vivo" no está clara, aunque en sistemas artificiales actúa como activador de la LCAT; parece que también actúa como inhibidor de la lipoprotein lipasa en el tejido adiposo humano.

Se han detectado dos subespecies de la apo C-I.

-Apo C-II: es una cadena polipeptídica de 79 aminoácidos de secuencia conocida. Es sintetizada principalmente en el hígado, aunque también existe una pequeña síntesis en las células intestinales (siendo, al parecer, la única apo C que se sintetiza en el intestino), como una preapo C-II de 101 aminoácidos, que dará lugar a la apo C-II madura.

La apo C-II es un cofactor indispensable para la acción de la lipoprotein lipasa en el endotelio vascular; esta apoproteína ha sido la más estudiada dentro de la familia apo C, ya que desde el principio se estableció que cuando había déficit de la misma aumentaba el porcentaje de triglicéridos en el plasma, debido a que la lipoprotein lipasa no podía actuar sobre los triglicéridos de las VLDL. Cuando aumentan los triglicéridos en plasma hay un traspaso de apo C-II, desde las HDL a las VLDL y quilomicrones, para permitir una rápida activación de la lipoprotein lipasa y por tanto un aclaramiento de los triglicéridos del plasma.

Se ha descrito una variante genética de esta apoproteína que causa dislipoproteinemia.

-Apo C-III: es una glicoproteína de 79 aminoácidos de secuencia conocida; es sintetizada como un precursor preapo C-III de 99 aminoácidos, que dará lugar a la apo C-III madura. Su origen parece ser exclusivamente hepático.

Es la más abundante de las apo C y cumple dos funciones: a) impide la captación de los remanentes de quilomicrones por las células hepáticas, interfiriendo en la unión de la apo E con el receptor y b) Provoca una inhibición de la lipoprotein lipasa.

Un aumento de la apo C-III se ha correlacionado directamente con una elevación de los triglicéridos totales.

Es muy importante la relación apo C-II/apo C-III, ya que sus acciones son opuestas; ambas lipoproteínas son transferidas en caso de aumento de triglicéridos desde las HDL a las VLDL, pero se transporta apo C-II con preferencia sobre apo C-III.

Se han descrito tres subespecies de esta apoproteína denominadas C-III-0, C-III-1 y C-III-2, cuyo significado fisiológico es desconocido.

Apo E: es una glicoproteína de 299 aminoácidos, de secuencia conocida; es sintetizada como un precursor preapo E a partir del cual se origina la apo

E madura. Su origen es principalmente hepático, aunque pequeñas cantidades pueden ser sintetizadas en intestino, habiéndose también descrito otros lugares de síntesis.

Esta apoproteína es componente de las VLDL, IDL, quilomicrones, remanentes de quilomicrones y de cierta subclase de las HDL.

La apo E tiene una función importante en el metabolismo de varias lipoproteínas, haciendo posible que los remanentes de quilomicrones sean reconocidos por los receptores hepáticos. También se ha implicado a esta apoproteína tanto en la inhibición como en la activación de la lipoprotein lipasa.

La apo E que aparece en ciertas subfracciones de HDL es muy importante para el transporte de colesterol en pacientes con abetalipoproteinemia; estos pacientes contienen gran cantidad de HDL con apo E, que transportaría el colesterol a las células gracias a su capacidad para interaccionar con el receptor apoB,E.

Esta apoproteína tiene gran polimorfismo determinado genéticamente, habiéndose detectado tres subespecies predominantes, E-4, E-3 y E-2; la isoforma que aparece con más frecuencia en la poblacion es la apo E-3, siendo aproximadamente un 60% de la población homocigota para esta apoproteína (Mahley, R.W., 1985). Las lipoproteínas que contienen las formas E-3 y probablemente las E-4, interaccionan normalmente con el receptor pudiendo ser catabolizadas adecuadamente (remanentes de VLDL o de quilomicrones); sin embargo, la presencia de la isoforma E-2 en las lipoproteínas da lugar a que éstas no se catabolizadas normalmente, acumulándose partículas remanentes de quilomicrones y VLDL (las Beta-VLDLs), características de la hiperlipoproteinemia tipo III.

Se ha descrito una variante genética de apo E asociada a hiperlipoproteínemia.

Además de estas apoproteínas más frecuentes existen otras que aparecen en pequeña cantidad, tales como la apo F, la apo G, la apo H y la apo (a).

TABLA III

Apolipoproteinas del plasma humano

Apolipoproteina	Peso molecular	Concentración plasm. (mg/dl)	Distribucion	Funcion	Origen
A-I	28.000	100-150	HDL, quilomicrones	Activación LCAT	Higado, intestino
A-II	17.000	30-50	HDL, quilomicrones	Estabilizacion HDL	Higado, intestino
A-IV	46.000	15	Quilomicrones	(?)	Intestino
B-100	549.000 (?)	80-100	VLDL, IDL, LDL	Formacion de VLDL Interaccion con receptores celulares	Higado
B-48	246.000 (?)	(?)	Quilomicrones	Formacion de Quilomicrones	Intestino
C-I	6.300	10	Quilomicrones, VLDL, IDL, HDL	Activacion LCAT (?)	Higado
C-II	8.800	3-8	Quilomicrones, VLDL, IDL, HDL	Activacion lipoproteinlipasa	Higado
C-III	8.800	8-15	Quilomicrones VLDL, IDL, HDL	Inhibicion lipoproteinlipasa	Higado
D	32.500	10	HDL	Transporte esteres de colesterol (?)	Higado
E	34.000	3-5	Quilomicrones VLDL, IDL, HDL	Interacción con receptores ceelulares	Higado, intestino y otros tejidos

(Tomada de Soler-Argilaga, 1988)

1.1.3. Metabolismo de las lipoproteínas.

1.1.3.1. Metabolismo de los quilomicrones y transporte de lípidos exógenos.

Los quilomicrones transportan lípidos de origen endógeno y exógeno hacia los tejidos periféricos y al hígado (Windler, E. and Greten, H., 1989), estando formada la porción endógena fundamentalmente por colesterol y fosfolípidos procedentes de las células intestinales descamadas y de la bilis. El colesterol que atraviesa el intestino a través de este mecanismo representa aproximadamente el doble del procedente de la dieta; sin embargo, gran parte del colesterol transportado por los quilomicrones procede de la síntesis de novo a partir del intestino. La mayoría de los triglicéridos son de origen dietético y constituyen el componente lipídico fundamental de los quilomicrones, incluso en condiciones de ayuno, aunque en éste caso procederían de la síntesis de novo en el intestino a partir de los ácidos grasos que se originan de la bilis.

En las células de la mucosa intestinal los triglicéridos y ésteres de colesterol son englobados por una capa monomolecular formada por apo B-48, apo A-I, apo A-II y apo A-IV, sintetizadas a nivel intestinal (Green, H.H.R. et al., 1979) y lípidos polares (fosfolípidos y colesterol libre); las partículas así formadas se concentran en el aparato de Golgi donde se forman vesículas secretoras (Norum. K.R. et al., 1983) y desde aquí los quilomicrones nacientes, a través de los vasos linfáticos de las vellosidades intestinales, pasan al conducto torácico para alcanzar el torrente circulatorio.

A nivel de la linfa y del plasma los quilomicrones cambian su composición, pierden fosfolípidos y apoproteínas A-I, A-II y A-IV y captan colesterol y apoproteínas C-I, C-II, C-III y E procedentes de las HDL (Bierman, E.L. and Glomset, J.A., 1985). Los quilomicrones así modificados interactuan con la lipoprotein lipasa, enzima localizada en la superficie de células endoteliales de tejido adiposo, muscular y otros tejidos extrahepáticos (Nuño, J. y Oya de, M., 1983), que es activada por la apo C-II, produciéndose una

rápida hidrólisis de la mayoría de los triglicéridos que componen el núcleo de los quilomicrones. A medida que los triglicéridos desaparecen de las partículas, los lípidos de la superficie y las apoproteínas C y A son transferidas a las HDL, formándose así quilomicrones remanentes cuya fracción proteica está constituida exclusivamente por apo B-48 y apo E, que son captados por receptores hepáticos (Bierman, E.L. and Glomset, J.A. 1985). El momento exacto de la captación depende, al parecer, de la disociación de la apo C, permitiendo que la apo E interaccione con los receptores de superficie celular, habiéndose demostrado que la pérdida de apo C se produce a través de la disminución de tamaño de las partículas y de un aumento de lisofosfatidilcolina (Windler, E. and Greten, H., 1989).

Los receptores hepáticos que participan en la captación de los quilomicrones remanentes por los hepatocitos siguen siendo objeto de controversia, aunque se acepta la existencia de un receptor específico para estas partículas denominado receptor de apo E o receptor de remanentes de quilomicrones (Brown, M.S. and Goldstein, J.L. 1983; Norum, K.R. et al., 1983). Sin embargo, para Windler y Greten (1989) el receptor de lipoproteínas de baja densidad (o receptor de apo B-100,E) continua siendo el receptor principal de captación de partículas remanentes en condiciones fisiológicas; estos autores tras una serie de experimentos realizados en hígado aislado y perfundido de rata, han llegado a esta conclusión, sugiriendo que ya que hasta el momento presente no se ha podido identificar un segundo receptor, debe existir un mecanismo alternativo de eliminación que explique el hecho de que en situaciones de deficiencia grave o ausencia de receptores de LDL (como en la hipercolesterolemia familiar), no se modifique aparentemente la eliminación de los quilomicrones remanentes, que podría ser la vía denominada de "recogida de basura" o receptor de recolección (scavenger), que es un mecanismo independiente de receptores que es responsable de la eliminación de una tercera parte de las partículas de LDL en condiciones fisiológicas y practicamente la única vía de eliminación de tales partículas en la forma homozigota de hipercolesterolemia familiar.

Los quilomicrones remanentes, una vez fijados al hepatocito, se incorporan a las células por endocitosis y son transportados a la región de los

canalículos biliares donde los componentes lipídicos y proteicos de estas partículas son catabolizados por los lisosomas; este proceso incluye la hidrólisis de ésteres de colesterol en colesterol libre que puede ser eliminado por vía biliar como tal, previa oxidación, convirtiéndolo en ácidos biliares o bién incorporarlo a las lipoproteínas sintetizadas en el hígado; además, el aumento de colesterol intracelular puede disminuir la biosíntesis hepática de colesterol a través de una inhibición de la hidroxi-metil glutaril CoA (HMG CoA) reductasa (Bierman, E.L. and Glomset, J.A., 1985).

Recien[illegible]nente se ha comprobado que los fibroblastos humanos aislados de la piel captan quilomicrones remanentes a través de receptores apo B,E, habiéndose demostrado también estos hechos en en el músculo liso de la pared arterial, por lo que los quilomicrones pueden considerarse como partículas potencialmente aterogénicas (Mataix Verdu, F.J. y Martínez de Victoria Muñoz, E., 1988).

1.1.3.2. Metabolismo de las VLDL-LDL y transporte de lípidos endógenos.

Las VLDL transportan fundamentalmente los triglicéridos sintetizados por el hígado a partir de ácidos grasos formados endógenamente (cuando la grasa de la dieta es sustituida por carbohidratos), o de ácidos grasos libres procedentes del plasma (Bierman, E.L. and Glomset, J.A.,1985).

La síntesis y secreción de las VLDL en el hígado se produce por un proceso similar al descrito para los quilomicrones y tiene lugar sobre todo en ayunas o en períodos interdigestivos, en los que se produce una movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. Estos ácidos grasos, junto con los sintetizados por el hígado a partir de precursores no lipídicos, constituyen un "pool" intrahepático de ácidos grasos susceptibles de ser esterificados en forma de triglicéridos o de seguir la vía oxidativa, estando estos procesos regulados por cambios en los niveles circulantes de insulina y glucagón (Brunzzel, J.D., 1985). Las VLDL plasmáticas contienen un núcleo formado fundamentalmente por triglicéridos y una superficie de fosfolípidos, colesterol no esterificado y apoproteínas B-100, C y

E; como en el caso de la apo B-48 de los quilomicrones, la apo B-100 de las VLDL parece ser necesaria para la formación y secreción de estas partículas (Bierman, E.L. and Glomset, J.A., 1985).

Las VLDL interaccionan repetidamente con la lipoprotein lipasa en el endotelio capilar, activada por la apo C-II de la superficie de la lipoproteína, produciéndose una pérdida progresiva de triglicéridos que se incorporan a los tejidos periféricos, originándose una disminución del tamaño de la partícula, proceso que se acompaña de una pérdida de componentes de la capa de superficie, tales como fosfolípidos y apo C que se incorporan a las HDL. Se forman, como en el caso de los quilomicrones, partículas residuales, denominadas IDL, que pueden ser eliminadas del plasma a través de receptores de LDL (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1987); si bién la mayor parte de estas partículas se convierten en LDL a través de un proceso no bién definido en el que parece intervenir la lipasa hepática (Eisemberg, S., 1989). En este proceso se pierden gran parte de los triglicéridos y todos los componentes proteicos de superficie a excepción de la apo B-100 y se produce una transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL. Los ésteres de colesterol constituyen la casi totalidad del núcleo de las LDL. Al parecer la transferencia de lípidos entre las diferentes lipoproteínas se produce a través de una proteína específica, proteína transportadora de lípidos (LTP) que aparece en el plasma de los seres humanos y de diversas especies animales (Tall, A.R., 1986).

Por tanto, el número de partículas de LDL que se forman depende de la cantidad de VLDL sintetizadas y de la conversión de éstas en IDL que, junto a la tasa de degradación de LDL regulan los niveles plasmáticos de LDL (Eisemberg, S., 1989).

El catabolismo de las LDL es mucho más lento que el de las VLDL, siendo las LDL eliminadas del plasma en el curso de varios dias (Bierman, E.L. and Glomset, J.A., 1985); estas partículas pueden ser eliminadas a través de receptores específicos, denominados receptores de LDL o receptores apo B,E por su capacidad de unir lipoproteínas que contienen apo B-100 y/o apo E, estos fueron descubiertos por Brown y Goldstein estudiando una

enfermedad genética (la hipercolesterolemia familiar), y debido a su trabajo en este campo recibieron el premio Nobel de medicina en 1985 (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986a). Además, las LDL pueden ser aclaradas del plasma por una vía alternativa mediada por macrófagos, la llamada de "recogida de basura" o receptor de recolección (scavenger) (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1987).

En los seres humanos, diariamente, se elimina un 70 a un 80% de las LDL por la vía del receptor de LDL, eliminándose el resto a través del receptor de recolección de macrófagos; a diferencia de la vía del receptor de LDL cuya misión es aportar colesterol a las células, el segundo camino tiene como única función degradar las LDL cuando las concentraciones plasmáticas de estas lipoproteínas son elevadas (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1987). Actualmente se le concede gran importancia a esta última vía en el desarrollo del proceso de aterogénesis ya que, al parecer, estos receptores reconocen a las LDL sólo después de haber sido modificadas mediante mecanismos oxidativos (Woolf, N., 1988).

El receptor de LDL es una glicoproteína de 839 aminoácidos que consta de cinco dominios funcionales diferentes, habiéndose aislado, clonado e identificado el gen que la codifica (Brown, M. S. and Goldstein, J.L. 1986a). Este receptor se une a lipoproteínas que contienen apo E con mayor afinidad que las que tienen solo apo B (Mahley, R.W. and Innerarity, T.L. 1983).

Los receptores de LDL están concentrados en regiones especializadas de la membrana plasmática, los llamados hoyos revestidos ("coated pits"), que son indentaciones de la membrana revestidas de una proteína denominada clatrina. Al unirse las partículas de LDL a sus receptores se producen interacciones de la parte más interna del receptor con la clatrina y los hoyos revestidos se invaginan formando vesículas, llamadas endosomas o receptosomas, que se dirigen hacia el citoplasma de la célula, volviendo los receptores hacia la membrana para ser reutilizados, cerrando el ciclo denominado endocitosis mediada por receptor (Brown, M.S. and Goldstein, J.L. 1986a). Las vesículas que contienen las LDL se unen a los lisosomas donde estas partículas son degradas por hidrolasas ácidas, siendo las

apoproteínas hidrolizadas en aminoácidos y generándose colesterol libre que cruza la membrana lisosomal y entra en el compartimento citoplasmático, donde es utilizado para la síntesis de membranas y como regulador de la homeostasis del colesterol intracelular. La internalización de las LDL es muy rápida; la mitad de las LDL unidas a receptores son internalizadas cada cinco minutos, debiéndose la rapidez de este proceso a la concentración de receptores en los hoyos revestidos; existen datos fiables de que la internalización no es inducida por la unión de las LDL a sus receptores, sino que es un proceso que ocurre continuamente (Brown, M.S. and Goldstein, J.L. 1985).

El colesterol derivado desde las LDL actúa a varios niveles, incluyendo supresión de la transcripción del gen de la hidroxi-metilglutaril CoA (HMG CoA) reductasa (enzima limitante de la colesterogénesis) y acelerando la degradación del enzima; además, el colesterol derivado de las LDL también regula otros dos procesos celulares cuya acción coordinada mantiene estable el contenido de colesterol intracelular: activa a una enzima que esterifica colesterol, la acilcolesterol-acil transferasa (ACAT), con lo que el exceso de colesterol puede ser almacenado en el citoplasma en forma de ésteres de colesterol y también suprime la síntesis de receptor de LDL mediante una disminución de la concentración de RNAm. Esta última acción permite que la célula ajuste el número de receptores de LDL de forma que pueda obtener suficiente colesterol para las necesidades metabólicas sin causar una acumulación intracelular excesiva del mismo. A través de estos mecanismos reguladores las células mantienen niveles de colesterol no esterificado constantes a pesar de las amplias fluctuaciones en los requerimientos de colesterol y en el aporte exógeno (Brown, M.S. and Goldstein, J.L. 1986a).

Las células del hígado y de las glándulas suprarrenales, que requieren gran cantidad de colesterol, expresan mayor número de receptores de LDL que los otros tejidos (Soler-Argilaga, C. 1988).

El grado de expresión de los receptores hepáticos de LDL, modulado por factores genéticos dietéticos y farmacológicos, altera la tasa de captación

de LDL, originando cambios de signo opuesto en su concentración plasmática (Brown, M.S. and Goldstein, J.L. 1983).

La actividad de los receptores hepáticos de LDL está disminuida y, por consiguiente, la concentración plasmática de LDL aumentada, en caso de déficit congénito de dicho receptor (hipercolesterolemia familiar), dieta rica en colesterol, perfusión de ácidos biliares y también como consecuencia del envejecimiento. Por el contrario, existe un aumento de la actividad de receptores hepáticos de LDL y, por tanto, una disminución de la concentración plasmática de LDL en el hipotiroidismo, cuando se administran inhibidores de la colesterogénesis, resinas que fijan ácidos biliares, neomicina, dosis farmacológicas de estrógenos y si se crea un by-pass ileal (Soler-Argilaga, C. 1988).

La disminución de los receptores de LDL origina no solo una reducción del catabolismo de las LDL sino también un aumento de su producción, ya que, al quedar comprometido el aclaramiento de las IDL a través del mismo receptor, estas lipoproteínas permanecen más tiempo en la circulación, favoreciéndose su conversión en LDL (Kita, T. et al. 1982).

1.1.3.3. Metabolismo de las HDL y transporte centrípeto del colesterol.

Las HDL se forman esencialmente en el hígado y en el intestino en forma de partículas discoidales denominadas HDL nacientes (Bierman, E.L. and Glomset, J.A., 1985).

Después de ser secretadas al plasma las HDL interactúan con un enzima de origen hepático, la lecitin colesterol aciltransferasa (LCAT), transfiriéndose ácidos grasos desde la lecitina al colesterol libre de la superficie de las HDL, siendo esta reacción activada por apoproteínas, particularmente apo A-I, principal componente proteico de la HDL madura; los ésteres de colesterol formados por esta reacción, espontaneamente, forman un núcleo dentro de la partícula de HDL, convirtiéndose las partículas discoidales en esféricas, y pudiendo también ser transferidos a otras lipoproteínas

mediante una proteína transportadora de ésteres de colesterol (Bierman, E.L. and Glomset, J.A., 1985).

La primera partícula que se forma es la HDL-3 que luego se transformará en HDL-2; en esta transformación las HDL-3 intercambian proteínas y lípidos con las lipoproteínas ricas en triglicéridos sometidas a lipolisis, produciéndose un intercambio de apoproteínas y una cesión de colesterol esterificado a dichas partículas (Eisemberg, S. 1989).

La HDL está también sujeta a un proceso de conversión inverso dependiente del reemplazamiento de los ésteres de colesterol en la HDL por triglicéridos, a través de la actividad de proteínas transportadoras de lípidos, seguido de hidrólisis de los triglicéridos transferidos a las HDL por la lipasa hepática (Hamsten, A., 1988); de esta forma la HDL-2 rica en triglicéridos se convertiría, por acción de la lipasa hepática en HDL-3 (Patsch, J.R., 1984).

Por otro lado, las HDL-c o HDL inducidas por dietas ricas en colesterol se formarían en el plasma o en el espacio extracelular a partir de las HDL típicas, al adquirir éstas colesterol de los tejidos y apo E sintetizada por los macrófagos o transferida desde las VLDL o sea apo E libre en el suero; para la tranformación de HDL típicas en HDL-c es necesaria la acción de la LCAT, ya que las HDL captan el colesterol libre y éste debe ser esterificado para poder incorporarse a las HDL-c (Carmena, R. y Serrano, S., 1988).

Las HDL con apo E pueden unirse a receptores de LDL que median y regulan su catabolismo; de esta forma estas partículas intervienen no solo en el transporte centrípeto de colesterol desde la periferia al hígado, sino también en la redistribución hística de colesterol según las necesidades celulares que modulan el grado de actividad de los receptores (Soler-Argilaga, C., 1988), habiéndose demostrado que estas partículas se unen al receptor apo B,E extrahepático con una afinidad muy superior a la que presentan las LDL (Innerarity, T.L. and Mahley, R.W., 1978).

En estudios con HDL libre de apo E se ha podido demostrar la existencia en la superficie celular de unos lugares con alta afinidad para fijar HDL, independientes del receptor apo B,E, que han sido denominados receptores HDL (Biesbroeck, R. et al., 1983). A través de ellos las HDL entrarían en las células para captar el colesterol; a este mecanismo se le ha llamado retro-endocitosis (Carmena, R. y Serrano, S., 1988), habiéndose sugerido que este podría ser el mecanismo de interacción de las HDL con las células y que estaría mediado por la apo A-I (Rifici, V.A. and Eder, H.A., 1984).

Recientemente se han aislado unas lipoproteínas de pequeño tamaño y gran contenido proteico (90%) constituido principalmente por apo A-I, ausencia de apo B y apo A-II y escaso contenido lipídico; quizás estas partículas puedan adquirir lípidos derivados de la lipolisis de las partículas ricas en triglicéridos (siendo unas lipoproteínas intermedias en la formación de HDL) o adquirir colesterol directamente de las células periféricas, con lo que las HDL no necesariamente actuarían como aceptores primarios del colesterol celular (Carmena, R. y Serrano, S., 1988).

La función primordial de las HDL es el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado. El transporte inverso de colesterol se realiza a través de varios mecanismos: así, el colesterol puede llegar directamente al hígado con las HDL gracias a su contenido en apo A-I; un segundo mecanismo radicaría en que el colesterol sería tranferido a VLDL, IDL y LDL que interaccionarían con los receptores hepáticos de LDL; por último, las HDL con apo E se unirían a los receptores hepáticos de LDL (Rubies-Prat, J., 1987).

Aunque los niveles plasmáticos de HDL y sus principales apoproteínas tienen una base genética, existen diversos factores hormonales, dietéticos, actividad física, farmacológicos, etc., que a su vez pueden modificar dichos niveles (Joven, J. y Rubies-Prat, J., 1986; Rubies-Prat, J., 1987; Carmena, R. y Serrano, S., 1988).

"Se ha sugerido que la regulación de la actividad de los receptores de LDL (aporte exógeno de colesterol) y de la colesterogénesis (aporte endógeno

de colesterol) protegen a la célula de la deplección de colesterol, mientras que la regulación de los receptores de HDL (eliminación exógena de colesterol) y la esterificación celular (eliminación endógena de colesterol) protegen a la célula de la acumulación de colesterol libre " (Soler-Argilaga, C. 1988).

1.1.4. Lípidos y aterosclerosis.

Los anatomopatólogos de la segunda mitad del siglo XIX conocían ya que un hecho característico de la ateromatosis humana era el depósito de lípidos en la íntima arterial. Actualmente es bién conocido que las lesiones ateromatosas son ricas en colesterol y fosfolípidos, siendo mucho menor la acumulación de triglicéridos; el lípido predominante en la placa ateromatosa es el colesterol, esterificado y libre, que procede de las LDL y llega a la pared arterial atravesandc el endotelio, habiéndose demostrado que las LDL y beta-VLDL son las lipoproteínas mayormente implicadas en el proceso de aterogénesis; por el contrario, los quilomicrones no parecen desempeñar un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis y las HDL no participan en la lesión ateromatosa (Carmena, R. y Serrano, S., 1988).

Por otro lado, está firmemente demostrado, tanto a nivel epidemiológico como clínico, que las hiperlipoproteinemias aumentan el riesgo de padecer aterosclerosis y que, en el caso de la hipercolesterolemia, el riesgo es directamente proporcional al grado de elevación del colesterol plasmático (Carmena, R., 1988), continuando actualmente el debate sobre el papel preciso de las hipertrigliceridemias en el riesgo coronario o vascular (Oya de, M. et al., 1988). En 1963 Fredrickson y colaboradores realizaron la primera clasificación de las hiperlipoproteinemias. En 1970 un comité de expertos de la OMS, basándose en la clasificación de Fredrickson, estableciéron seis tipos de hiperlipoproteinemias (tabla 4). Posteriormente se han establecido múltiples clasificaciones de las hiperlipoproteinemias, basadas en características fisiopatológicas (Bierman, E.L. and Glomset, J.A., 1985), genéticas (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1987) e incluso una propuesta

por Avogaro (1981) que clasifica los transtornos lipídicos en relación con la aterosclerosis. En la tabla 5 se muestra una visión actual de la clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias según sus mecanismos genéticos y patogénicos (Carmena, R., 1988).

Dado que la aterosclerosis de las arterias coronarias origina cardiopatía isquémica, que es una de las causas más importantes de muerte prematura en el mundo occidental y que la localización de la aterosclerosis en las arterias de las extremidades inferiores y cerebrales es responsable de gran morbilidad en las edades media y avanzada de la vida, se han realizado numerosos estudios en diversas partes del mundo que han permitido conocer el papel de los denominados factores de riesgo vascular que de forma estadísticamente significativa se asocian al desarrollo de aterosclerosis; además, estos factores de riesgo que incluyen las hiperlipoproteinemias, el tabaquismo, la hipertensión arterial, el sedentarismo, la obesidad y la diabetes mellitus, pueden ser modificados mediante medidas intervencionistas encaminadas a modificar las condiciones de vida en la población general (Rubies-Prat, J., 1986).

1.1.4.1. Influencia del colesterol total.

Numerosos estudios han establecido una correlación directa entre la concentración del colesterol plasmático y el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Ello es debido al efecto aterogénico de los niveles plasmáticos de colesterol, como lo demuestran estudios prospectivos de autopsias que muestran la existencia de una correlación lineal entre la concentración sérica de colesterol y la severidad de la enfermedad aterosclerótica (Solberg, L.A. and Strong, J.P., 1983).

Los resultados de los principales estudios epidemiológicos: el Framingham Heart Study (Kannel, W.B. et al., 1971), el Pooling Project (Pooling Project Research Group, 1980) y el Israeli Prospective Study (Goldbourt, V. et al., 1985) son similares; todos sugieren que la incidencia de cardiopatía isquémica se mantiene relativamente constante para niveles de colesterol

que oscilan entre 200 y 220 mg/dl, elevándose progresivamente a partir de estas cifras. Datos de un estudio mucho más amplio, el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (Stamler, J. et al., 1986), basados en el seguimiento durante 6 años de 300.000 varones de 35 a 57 años de edad, muestran también una relación curvilínea entre las concentraciones de colesterolemia y la incidencia de muertes por cardiopatía isquémica, pero no apoyan la existencia de una cifra umbral o límite que separe las zonas de bajo de las de alto riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

Algunos investigadores se han preguntado la razón de la discrepancia entre la relación lineal de los estudios anatomopatológicos y la curvilínea de los estudios de población. Según Grundy (1986) cuando la luz de la arteria coronaria queda reducida en más de un 60% debido a la placa de ateroma, se alcanza una zona crítica a partir de la cual comienza un aumento significativo del riesgo coronario; o sea, que la correlación entre el nivel de colesterolemia y la ateroscierosis coronaria es lineal, requiriéndose una magnitud crítica de oclusión ateromatosa para que la cardiopatía isquémica se haga clinicamente evidente, siendo, por tanto, la relación entre esta última y la colesterolemia una línea curva.

El estudio Framingham (Anderson, K.M. et al., 1987), a los 30 años de seguimiento de la población, demuestra la relación del colesterol total con la mortalidad total y por enfermedad cardiovascular, en personas menores de 50 años; por encima de esta edad la relación con las enfermedades cardiovasculares se debilita y con la mortalidad total se pierde, pudiendo actuar como factor de confusión las alteraciones del nivel de colesterol total que producen las enfermedades malignas. Se observó que el descenso espontáneo del colesterol total se acompañaba de una mortalidad total, por enfermedad cardiovascular y por cáncer, elevada en los meses y años siguientes. El descenso del colesterol total en los enfermos por cáncer ha sido puesto de manifiesto por estudios multicéntricos (International Collaborative Group, 1982) y por el MRFIT (Serwin, R.W., 1987) y aparece, al menos, dos años antes de la muerte por dicha enfermedad.

Un número considerable de ensayos clínicos se han planteado la cuestión de si la disminución del colesterol mediante modificaciones dietéticas o tratamiento farmacológico puede reducir la morbilidad y/o la mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria y retrasar la progresión de la aterosclerosis.

Dos revisiones sobre los ensayos realizados de reducción del colesterol (Tikkanen, M.J. and Pyörälä, K., 1988; Mann, J., 1988) sugieren que la disminución de las concentraciones plasmáticas del mismo, independientemente de los medios utilizados para conseguirlo, se asocia con un descenso de la incidencia de cardiopatía isquémica, correlacionándose directamente el grado del mismo con la magnitud y duración de la bajada del colesterol. Asi, una reducción del colesterol de un 10% se asocia a un descenso de un 15% a un 20% de la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, pudiéndose preveer que una reducción similar a largo plazo se correspondería con un descenso de un 30% en la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica. Por otro lado, en cuanto al aumento de la mortalidad por otras causas observado en algunos trabajos, los autores concluyen que éste no fue específico (ninguna causa de muerte ha sido predominante o uniforme), careció de significación estadística, no se relacionó con el grado de disminución del colesterol ni estuvo en consonancia con las evidencias epidemiológicas, siendo, por el contrario, el beneficio de la disminución de colesterol específico, estadisticamente muy significativo, proporcional al descenso de colesterol logrado y en consonancia con las pruebas epidemiológicas.

Además, en tres de dichos estudios se demuestra que la reducción de los lípidos sanguíneos puede retrasar la progresión de la aterosclerosis femoral y coronaria. Asimismo, Arntzenius (1989) ha realizado una revisión de trabajos de experimentación animal, estudios postmorten de aterosclerosis en humanos y pruebas arteriográficas en el ser humano vivo en los que se evidencia que es posible retrasar e invertir el desarrollo de la aterosclerosis.

1.1.4.2. Influencia de los triglicéridos.

La interpretación de los estudios epidemiológicos sobre los triglicéridos es conflictiva por el hecho de que una elevación de los triglicéridos séricos totales no se produce generalmente como un fenómeno aislado, sino que se acompaña de otros factores de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria; además, la hipertrigliceridemia puede incluir un aumento de las concentraciones de un rango de lipoproteínas con diversos grados de aterogenicidad. Por tanto, no es sorprendente el que los hallazgos de estudios clínicos y epidemiológicos sean contradictorios. En algunos trabajos un análisis multivariante demuestra que las correlaciones entre el nivel sérico de triglicéridos y la enfermedad cardíaca isquémica derivan de asociaciones secundarias, mientras en otros los triglicéridos aparecen como un factor de riesgo significativo e independiente (Hamsten, A., 1988).

Hulley y colaboradores (1980) recopilaron no menos de 28 estudios en los que se observaba una asociación entre triglicéridos y enfermedad cardíaca coronaria; un análisis de los mismos indicó que los niveles de triglicéridos dejaban de ser predictivos de enfermedad cardíaca isquémica cuando se tenían en cuenta el nivel de colesterol HDL y el grado de obesidad. Sin embargo, un nuevo análisis de los datos del estudio Framingham, usando métodos estadísticos alternativos, mostró una relación independiente entre triglicéridos y riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, aunque solo en sujetos con niveles bajos de colesterol HDL (Hamsten, A., 1988).

Otro hecho que puede explicar la aparente discrepancia entre los resultados de los diferentes estudios es el considerar en los mismos la severidad de la enfermedad cardioisquémica, ya que los triglicéridos parecen actuar como factor de riesgo independiente solo en casos de enfermedad cardíaca coronaria grave (Aberg, H. et al., 1985).

El hallazgo de una correlación inversa entre los niveles de triglicéridos y los de colesterol HDL (Davis, C.E. et al., 1980) parece ser debida a que la capacidad de la apo C-II para activar a la lipoprotein lipasa se halla reducida en los estados hipertrigliceridémicos y una retención celular de

colesterol (Jara, J. y colaboradores, 1985), pudiendo ser este hipotético mecanismo el responsable de la posible aterogenicidad de los triglicéridos.

1.1.4.3. Influencia de las lipoproteínas.

La función de cada lipoproteína es distinta; las de baja densidad constituyen el principal aporte de colesterol al interior de la célula, mientras que las de alta densidad son el vehículo transportador de colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, donde se metaboliza y elimina; por tanto, su significado es también diferente, teniendo el colesterol LDL una relación positiva fuerte con la enfermedad cardíaca isquémica en tanto que el colesterol HDL muestra una fuerte relación inversa, quedando hoy más incierto el papel del colesterol VLDL (Reardon, M.F. et al., 1985).

a) Colesterol LDL.

El colesterol LDL se correlaciona altamente con el colesterol total (Davis, C.E. et al., 1980), ya que la mayor parte del colesterol en plasma es transportado en esta lipoproteína; por tanto, la elevación del colesterol LDL explica la relación entre la hipercolesterolemia y la aparición de aterosclerosis coronaria.

El poder aterogénico de un nivel alto de LDL se demuestra de forma dramática en la hipercolesterolemia familiar (enfermedad debida a un gen mutante hereditario que codifica el receptor de LDL) en la que existe un déficit de receptores LDL; existen dos formas de esta enfermedad, una heterozigota y otra, mucho más grave, homozigota. Los heterozigotos, que heredan un gen mutante, son bastante frecuentes: alrededor de una persona de cada 500 en la mayoría de los grupos étnicos; su nivel plasmático de LDL es doble del normal desde el nacimiento y comienzan a padecer infartos hacia los 30-40 años de edad; entre las personas que antes de los 60 años han sufrido un infarto de miocardio, casi un 5% padecen esta enfermedad en su forma heterozigota. Los homozigotos (aproximadamente uno por millón) presentan un nivel de LDL circulante de 6 a 10 veces superior

al normal desde el nacimiento, sufriendo con frecuencia infarto de miocardio en la infancia. Por tanto, la aterosclerosis grave que se desarrolla en estos pacientes en ausencia de otros factores de riesgo demuestra de manera inequívoca la relación causal entre el nivel circulante de LDL y la aterosclerosis (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986a).

La capacidad aterogénica de las LDL también se ha demostrado en estudios epidemiológicos (la mayoría de los cuales ya han sido citados al hablar del colesterol total), que muestran una relación positiva e independiente entre el nivel de colesterol LDL y la cardiopatía isquémica; todas las correlaciones señaladas entre colesterol total y enfermedad cardíaca coronaria se cumplen igualmente si se consideran las concentraciones séricas de colesterol LDL.

En cuanto al mecanismo de acción de esta lipoproteína en el proceso de aterogénesis parece ser que las LDL interferirían en todos los estadios de la evolución de la placa aterosclerótica, incrementando la permeabilidad del endotelio vascular, estimulando la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas; además, las modificaciones de las LDL por mecanismos oxidativos permitirían su captación por los receptores de recolección (scavenger) de macrófagos, favoreciendo la transformación de éstos en células espumosas, sustrato de la placa de ateroma (Woolf, N., 1988; Hamsten, A., 1988).

b) Colesterol IDL.

El colesterol unido a las lipoproteínas de densidad intermedia se asocia positivamente con la cardiopatía isquémica y la enfermedad cardiovascular, habiéndose demostrado tanto en estudios de experimentación animal como de observación clínica (Tatami, R. et al., 1981; Steiner, G. et al., 1987).

El estudio del NHLBI II demostró que el colesterol IDL tenía un valor predictivo importante sobre la progresión de las lesiones coronarias a los 5 años de seguimiento y su reducción mediante tratamiento se acompañaba de un aumento del colesterol HDL (Plaza Pérez, I., 1988).

El mecanismo de acción del colesterol IDL en el proceso de aterogénesis puede ser indirecto, afectando a las concentraciones y el metabolismo del colesterol LDL y HDL (Krauss,R.M. et al., 1987) o directo. Las situaciones en las que existe un aumento de la concentración plasmática de partículas residuales de quilomicrones y VLDL (las llamadas beta-VLDL), así como en la hiperlipoproteinemia tipo III (causada por la existencia de una apo E anormal) y en situaciones de consumo excesivo de dietas ricas en grasas saturadas y colesterol, cursan con riesgo elevado de aterosclerosis, que se cree está estrechamente relacionada con la capacidad de estas partículas de interaccionar con receptores específicos existentes en los macrófagos, favoreciendo la conversión de éstos en células espumosas (Hamsten, A., 1988; Camejo, G., 1988).

c) Colesterol HDL.

El colesterol HDL guarda una relación inversa con la enfermedad cardíaca coronaria y se considera como un factor de riesgo independiente y con valor pronóstico respecto a la posibilidad de padecer cardiopatía isquémica.

Assman y colaboradores (1989a) han realizado una extensa revisión de los estudios realizados sobre la relación de esta lipoproteína y la cardiopatía isquémica:

-En la década de los años 50 comenzaron las primeras observaciones que sugerían que un aumento en el colesterol HDL podía estar asociado con una disminución en el riesgo de cardiopatía isquémica. No obstante, hasta la década de los 70 no se llevó a cabo un examen más extenso del colesterol HDL, al demostrar los estudios Framingham, Tromso y Honululu, de forma independiente, una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL y la cardiopatía isquémica. Posteriormente, el Leiden Intervention Trial (ensayo de intervención angiográfica en el que los niveles de lípidos se redujeron exclusivamente con medidas dietéticas) documentó que un descenso de la razón colesterol total/colesterol HDL, se correlacionaba con una detención del crecimiento de la lesión coronaria

(Arntzenius, A.C., 1989). De forma similar, el estudio PROCAM encontró que el colesterol HDL era el factor de riesgo más pronunciado y el mejor predictor de cardiopatía isquémica.

-El primer estudio que examinó de forma específica el efecto de las modificaciones tanto del colesterol HDL como del LDL fue el Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS), un trabajo de prevención secundaria (pacientes sometidos a cirugía de by-pass con niveles altos de colesterol a los que se realizó estudio angiográfico antes y después de 2 años de tratamiento con colestipol-niacina o con placebo) en el que se observó junto a un descenso del colesterol total y del colesterol LDL y un aumento del colesterol HDL, un número menor de lesiones progresivas y de nuevas lesiones (Arntzenius, A.C., 1989).

-El primer estudio de prevención primaria realizado para valorar los efectos de la elevación del colesterol HDL, mediante modificación farmacológica (gemfibrocil), a la vez que se disminuía el colesterol LDL fue el reciente Helsinki Heart Study; este trabajo demostró que aumentando el colesterol HDL y disminuyendo el colesterol LDL se conseguía una disminución del 34% en las enfermedades por cardiopatía isquémica (Huttunen, J.K. et al., 1988) (reducción mayor que la obtenida en el Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial, llevado a cabo con colestiramina y que solo aumentaba ligeramente los niveles de colesterol HDL); este fue el primer estudio que aportó una evidencia clara y consistente de que el colesterol HDL es un factor de riesgo independiente y significativo en la cardipatía isquémica.

-En relación con el papel protector que ejerce el HDL sobre la cardiopatía isquémica se ha comprobado, que las HDL recién sintetizadas son más activas como captadoras de colesterol que las HDL que ya han tomado el colesterol para transportarlo al hígado, con lo que los fármacos o terapias que estimulan la síntesis de "novo" del HDL pueden tener una ventaja terapéutica sobre aquellos que aumentan el HDL por otros medios.

-Otros hallazgos que señalan el papel beneficioso del colesterol HDL son:

1.- Las directrices del National Cholesterol Education Program (NCEP) sugieren que los pacientes cuyo colesterol total sérico es menor de 200 mg/dl y no presentan otros riesgos de cardiopatía isquémica, no necesitan una comprobación de sus niveles de colesterol en 5 años.

Para estudiar el efecto de utilizar esta cifra de 200 mg/dl de colesterol total como umbral de "screening", los científicos del Beth Israel Hospital de Boston, evaluaron una base de datos hospitalarios y recogieron las historias de los enfermos que tenían determinados simultaneamente el colesterol total y el colesterol HDL. Entre los pacientes con niveles de colesterol total inferior a 200 mg/dl y que fueron diagnosticados de enfermedad cardíaca isquémica, aproximadamente el 70% tenían niveles bajos de colesterol HDL (inferiores a 40 mg/dl). Los investigadores concluían que unos niveles bajos de colesterol HDL pueden ser un indicador predictivo mejor de enfermedad coronaria que los niveles de colesterol total y que la presencia de un nivel de éste último inferior a 200 mg/dl no libera del riesgo de enfermedad cardíaca, sugiriendo, a diferencia de las indicaciones del NCEP, que la determinación del colesterol HDL debería formar parte del "screening" inicial de riesgo de cardiopatía isquémica.

Para determinar la existencia de niveles anormales de otros lípidos en pacientes que presentan simultaneamente cardiopatía isquémica y colesterol total sérico inferior a 200 mg/dl, los investigadores del Johns Hopkins University analizaron a 1000 pacientes sometidos a angiografia coronaria diagnóstica, excluyendo a aquellos que habían sufrido recientemente un infarto. Observaron que de los enfermos con cardiopatía isquémica y niveles de colesterol total dentro del rango recomendado, el 68% de los hombres y el 32% de las mujeres presentaban niveles de colesterol HDL inferiores a 35 mg/dl, mientras que los que no presentaban evidencia de cardiopatía isquémica tenían niveles de colesterol HDL inversamente relacionados con dicha enfermedad. En consecuencia, sugieren que habría que reconsiderar las actuales recomendaciones del NCEP.

2.-En un estudio basado en los datos del Harvard's Physicians Health Study se examinó la relación entre el riesgo de infarto de miocardio y los niveles de colesterol total, colesterol HDL, sus subfracciones HDL-3 y HDL-2 y apoproteínas A-I, A-II y B.

Los mejores indicadores de riesgo de infarto de miocardio se encontraron en el colesterol HDL, HDL-3 y apo A-I; los sujetos con los niveles más bajos de colesterol HDL tenían tres veces más riesgo de padecer cardiopatía isquémica que los que presentaron los niveles más altos de colesterol HDL. Además, la HDL-2 y la apo A-I también tendieron a asociarse con riesgo disminuido de infarto de miocardio. Al contrario de los descubrimientos de estudios anteriores, la protección contra la enfermedad cardíaca no se encontraba concentrada solamente en la subfracción HDL-2, sino que, de hecho, después de valorar los otros lípidos y apoproteínas, así como otros factores de riesgo, la HDL-3 demostró ser mejor indicador preventivo de riesgo que la HDL-2 y el único indicador significativo de protección de cardiopatía isquémica. La apo B, por otro lado, se encontraba asociada con un riesgo elevado de infarto de miocardio.

Los investigadores concluyeron que el colesterol HDL es, quizás, el indicador predictivo más importante de riesgo de enfermedad cardíaca y que incluso no es necesaria la determinación de las subfracciones de las apolipoproteínas, ya que la determinación del colesterol HDL total es suficiente para predecir el riesgo.

3.- Los resultados más recientes del estudio Framingham (Castelli, W.P. et al., 1986), tras 30 años de seguimiento, dejan claramente demostrado que el colesterol HDL es un indicador importante, consistente y duradero a lo largo del tiempo del riesgo coronario en ambos sexos y para edades comprendidas entre 49 y 82 años. La relación entre colesterol HDL y riesgo coronario es inversa, y a cualquier nivel de colesterolemia total, incluyendo los inferiores a 200 mg/dl, el colesterol HDL muestra una relación inversa con la incidencia de cardiopatía isquémica. Un factor relevante puesto de manifiesto en este estudio es que el valor predictivo del coleste-

rol HDL sigue siendo importante en edades avanzadas, al contrario de lo que ocurre con la cifra de colesterol total.

También fruto de este estudio es el relacionar los niveles de colesterol total con los de colesterol HDL; según los datos de este trabajo el cociente colesterol total/colesterol HDL (denominado por algunos índice aterogénico) es el que mejor expresa el riesgo coronario asociado a las dos variables, siendo tan eficaz como el cociente colesterol LDL/colesterol HDL, que se presuponía mejor.

4.- Un seguimiento durante 20 años del Donolo Tel-Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study, que valoraba el significado del HDL en la evaluación del riesgo cardíaco, demostró que para todos los subgrupos de colesterol total, tanto en hombres como en mujeres, aquellos sujetos con un porcentaje bajo de colesterol HDL tenían un riesgo de cardiopatía isquémica de 2 a 4 veces superior a aquellos con un porcentaje alto de colesterol HDL; esta relación se mantenía en pacientes con un colesterol total normal (inferior a 200 mg/dl) y que de otra forma no se habría pensado que se encontraban en riesgo de cardiopatía isquémica.

De todos los distintos factores de riesgo valorados (edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial, hábito de fumar,colesterol total, porcentaje de colesterol HDL y niveles absolutos de colesterol HDL), el porcentaje de colesterol HDL tenía el mayor valor pronóstico como indicador de una enfermedad cardíaca significativa.

5.- Se ha descubierto recientemente que un inhibidor de la coagulación sanguínea (factor estabilizador de la prostaciclina) es idéntico a la apoproteína A-I (componente proteico principal de la HDL), habiendo sido relacionada la acción antiaterogénica del HDL, por lo menos en parte, a su capacidad de estabilizar la prostaciclina y aumentar significativamente la vida media de la misma. Al parecer la estabilización de la prostaciclina se considera una nueva función importante de la apo A-I.

-Por otra parte, en un simposio sobre colesterol patrocinado por la American Heart Association (AHA) los expertos en lípidos recomendaron que las futuras investigaciones cubrieran una amplia variedad de áreas, desde la bioquímica del metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad a los ensayos clínicos que establezcan el beneficio de la modificación de los niveles de colesterol en las mujeres postmenopáusicas y en ancianos, así como la necesidad de investigar la modificación de las dietas infantiles para prevenir la aterosclerosis en la edad adulta, ya que existen datos que demuestran que los depósitos grasos que comienzan durante la edad infantil y la adolescencia son precursores de la aterosclerosis que aparece más tarde en la madurez.

d) Apoproteínas.

Actualmente se están realizando numerosas investigaciones encaminadas a dilucidar si la fracción proteica de las lipoproteínas, discrimina mejor que la fracción de colesterol de las mismas, el riesgo de padecer enfermedad cardíaca isquémica.

En primer lugar, se han ido descubriendo diversas variantes genéticas de las apoproteínas, muchas de ellas con repercusiones potencialmente favorecedoras del proceso aterogénico; así, una variante genética de la apo C-III se asocia con ciertos tipos de hipertrigliceridemia y la ausencia de esta apoproteína se ha descubierto recientemente en dos pacientes con aterosclerosis coronaria precoz y grave. No obstante, los dos tipos de apoproteínas cuyas variantes genéticas se asocian más fuertemente con un mayor riesgo para desarrollar cardiopatía isquémica son las apoproteínas A-I y E (Carmena, R. y Serrano, S., 1988).

También se han descrito alteraciones importantes de las concentraciones de apo A-I y apo B asociadas a la existencia de aterosclerosis coronaria y cardiopatía isquémica.

La apo A-I es el constituyente proteico más importante de las HDL; individuos con un defecto genético específico incapaces de producir la apo A-

I tienen un riesgo alto de padecer cardiopatía isquémica en su juventud. Esta apoproteína presenta una asociación negativa y fuerte con la cardiopatía isquémica; así en un estudio se observó que los pacientes con aterosclerosis coronaria presentaron niveles de apo A-I significativamente inferiores a los detectados en sujetos controles sin enfermedad coronaria, teniendo incluso mayor valor discriminador de aterosclerosis coronaria que el colesterol HDL (Maciejko, J.J. et al., 1983); sin embargo en este último aspecto otros autores han observado lo contrario .

Con respecto a las apoproteínas A-II y A-III: la relación de la apo A-II con la cardiopatía isquémica es más débil que la que posee la apo A-I, en tanto que de la apo A-III sólo un estudio ha demostrado niveles más bajos en enfermos con cardiopatía isquémica que en controles (Plaza Pérez, I. 1988).

La apo B es la apoproteína principal de las LDL, habiéndose demostrado que tiene una correlación con la cardiopatia isquémica positiva y fuerte; los sujetos con hiperbetalipoproteinemia presentan una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedades cardiovasculares. Además algunos estudios han demostrado que tiene un mayor poder discriminante que los lípidos y lipoproteínas en la identificación de los casos de cardiopatía isquémica precoz, y que este poder se sigue conservando en personas con niveles normales de lípidos (Plaza Pérez, I., 1988).

Se han realizado numerosos estudios tendentes a dilucidar si la determinación de la apo A-I y/o apo B es un mejor índice de aterosclerosis coronaria que el estudio de sus lipoproteínas. Aunque muchos estudios clínicos han indicado que las mediciones de las concentraciones plasmáticas de apo A-I, A-II y B discriminan mejor entre pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y controles sanos, que los niveles de lípidos séricos totales y que el colesterol HDL, los resultados de otros trabajos son divergentes (Hamsten, A., 1988; Assmann, G. et al., 1989a); sin embargo, existen gran cantidad de estudios epidemiológicos y clínicos que demuestran que la determinación del colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos permite valorar el riesgo coronario de forma fiable y satisfactoria en la mayoría de los sujetos (Carmena, R. y Serrano, S., 1988).

TABLA IV

Clasificación de las hiperlipoproteinemias (OMS, 1970)

Fenotipo	Caracteristicas	
Tipo I	Hiperquilomicronemia	Hipertrigliceridemia
Tipo II A	↑ LDL	Hipercolesterolemia
Tipo II B	↑ LDL ↑ VLDL	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Tipo III	↑ IDl	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Tipo IV	↑ VLDL	Hipertrigliceridemia
Tipo V	↑ Quilomicrones ↑ VLDL	Hipertrigliceridemia

TABLA V

Clasificacion de las HLP primarias

Designación	Colesterol	Triglicéridos	Herencia	Defecto responsable	Frecuencia en la población general
Hipercolesterolemia familiar (tipo II A)	↑	N	Dominante	Receptor LDL	Heterocigoto 1-2/1.000 Hemocigoto 1/1.000.000
Hipercolesterolemia poligénica (tipo II A)	↑	N	Poligénica	Desconocido	Quiza 2/100
Hipertrigliceridemia familiar (tipo IV)	N	↑	Dominante	Desconocido (↑ Apo B?)	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 2/1.000
Hiperlipemia familiar combinada (II B, II A, IV)	N o ↑	N o ↑	Dominante	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 3-5/1.000
Disbetalipoproteinemia familiar (tipo III)	↑	↑	Recesiva	Apo E	1/10.000
Hiperlipemia exógena por deficit de lipoproteinlipasa (↑aislado de quilomicrones, tipo I)	↑	↑↑	Recesiva	Lipoproteinlipasa	Poco frecuente
Hiperlipemia mixta, exógena y endógena (↑quilomicrones y VLDL, tipo V)	↑	↑↑	Recesiva	Deficit selectivo de lipoproteinlipasa (?)	3/1.000
Deficit familiar de apo C-II (↑quilomicrones y VLDL, tipo V)	↑	↑↑	Recesiva	Apo C-II	Poco frecuente

(Tomada de Carmena R, 1988)

1.2. FARMACOS QUE ACTUAN SOBRE EL METABOLISMO LIPIDICO.

1.2.1. Principales fármacos hipolipemiantes.

El tratamiento farmacológico de las hiperlipoproteinemias debido a que una vez instaurado debe tener una duración prolongada (meses o años e incluso de por vida), debería ser prescrito solo después de haber descartado causas secundarias de este transtorno, después de que una dieta no haya conseguido los niveles de lípidos deseables y tras una cuidadosa valoración de cada caso individual.

El medicamento hipolipemiante ideal debería de ser eficaz, satisfacer condiciones de simplicidad de administración y carencia de efectos secundarios subjetivos que condicionen un cumplimiento adecuado de la medicación, tener un efecto demostrado sobre las enfermedades derivadas de la hiperlipemia (aterosclerosis, infarto de miocardio, etc.) y ser seguro a largo plazo. Aunque, evidentemente, no existe ningún fármaco que cumpla todas las condiciones mencionadas, basándose en el mayor o menor grado que cada uno de ellos posee de eficacia y de efectos indeseables (índice beneficio/riesgo) pueden clasificarse en tratamientos de primera y de segunda línea.

En el momento presente ejemplos de medicamentos de primera línea son la colestiramina, el ácido nicotínico y el gemfibrocil, mientras que medicamentos de segunda línea son la lovastatina, simvastatina, probucol y los fibratos de tercera generación (Olsson, A.G. and Mölgaard, J., 1988).

A medida que aumenta la experiencia con los medicamentos nuevos, se espera que la lovastatina, simvastatina, probucol y los fibratos más nuevos satisfagan la mayoria de los criterios y lleguen a ser medicamentos de primera línea (Olsson, A.G. and Mölgaard, J., 1988); estos fármacos tienen ventajas sobre la colestiramina y ácido nicotínico en términos de un mejor cumplimiento de la medicación por parte del enfermo.

En general no se recomienda tratar con ningún hipolipemiante durante el embarazo, puesto que se desconocen los efectos sobre el feto y el efecto del colesterol es a largo plazo (AMA, 1986).

1.2.1.1. Acido nicotínico.

El ácido nicotínico o niacina es una vitamina hidrosoluble perteneciente al complejo B. Fue descubierto como fármaco hipolipemiante en 1955 (Altschul, R. et al., 1955). La propiedad de reducir los lípidos séricos del ácido nicotínico no es compartida por la nicotinamida y no está relacionada con su acción como coenzima en el metabolismo intermediario.

Con el fin de retrasar la absorción del medicamento y conseguir así un efecto más duradero y menor enrojecimiento y molestias, se han obtenido algunos ésteres de este medicamento: xantinol nicotinato, nicotinilalcohol, nicoclonato e inositol nicotinato (Flórez, J. et al., 1988).

Este fármaco se absorbe facilmente en todas las porciones del tracto intestinal y se distribuye por todos los tejidos. Se elimina fundamentalmente por biotransformación hepática y solo pequeñas cantidades de la vitamina intacta aparecen en la orina sin modificar, no obstante, cuando se administran dosis muy elevadas, la vitamina no alterada representa el principal componente urinario.

El medicamento disminuye las concentraciones plasmáticas de VLDL y LDL; sin embargo, el mecanismo exacto de estas acciones no es totalmente conocido aunque existen evidencias que sugieren que el efecto primario del medicamento se basaría en la reducción de la síntesis hepática de VLDL (Grundy, S.M. 1981), lo que conduciría a una disminución en la producción de IDL y de LDL; los factores responsables de este descenso de la producción hepática de VLDL no están completamente aclarados, pero probablemente estén relacionados con algunas de las diversas acciones del medicamento, incluyendo inhibición de la lipolisis en el tejido adiposo con un descenso en los niveles de ácidos grasos libres en plasma, disminución de

la esterificación de los triglicéridos a nivel hepático, mayor actividad de la lipoprotein lipasa y un posible efecto directo sobre la apoproteína B (Illingworth, D.R., 1987). No produce cambios detectables en la síntesis de colesterol total ni altera significativamente la excreción de ácidos biliares en el hombre (Grundy, S.M. et al., 1981).

Los efectos adversos más frecuentes del ácido nicotínico afectan a la piel y sistema gastrointestinal. Suele producir intenso enrojecimiento y prurito cutáneos que afectan a la cara y parte superior del cuerpo, ocurriendo entre los 15 minutos y 2 horas después de haber tomado el medicamento; aunque la intensidad y duración de estas reacciones disminuye en muchos individuos tras varias semanas de tratamiento a veces condicionan un mal cumplimiento por parte del paciente; pueden ser minimizadas comenzando con dosis bajas y tomando la medicación siempre tras la ingesta de comida. El enrojecimiento cutáneo parece ser mediado por prostaglandinas y puede ser reducido mediante la administración de pequeñas dosis de aspirina (unos 300 mg) 30 minutos antes de cada dosis de niacina (Olsson, A.G. et al., 1983). Entre las alteraciones gastrointestinales son frecuentes las náuseas, los vómitos, la diarrea y la dispepsia, habiéndose descrito que puede producir úlcera péptica (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

Otros efectos indeseables, muy infrecuentes, incluyen casos de hiperpigmentación cutánea con desarrollo de acantosis nigricans, sequedad de piel, ambliopía tóxica y visión borrosa debida a edema de la mácula que es reversible (Illingworth, D.R., 1987).

En pacientes que reciben dosis altas de ácido nicotínico se pueden producir alteraciones de la función hepática, manifestadas por ictericia y aumento de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas séricas; estas anomalías pueden ser más acentuadas en sujetos que reciben forma de liberación retardada del medicamento (Knopp, R.H. et al., 1985); también se ha observado hiperglucemia e intolerancia a la glucosa en pacientes no diabéticos tomando el medicamento, así como un aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico con aumento de la incidencia de artritis gotosa aguda; no obstante, tanto las alteraciones de la glucosa como del

ácido úrico como de la función hepática revierten al suspender el tratamiento (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

La dosis diaria utilizada habitualmente para conseguir efectos hipolipemiantes es de 2 a 8 g/día, debiendo comenzarse el tratamiento con dosis bajas que se van incrementando gradualmente a intervalos de 7 a 14 días hasta llegar a una dosis media total de 3 g/día, realizándose entonces determinaciones de lípidos séricos, pruebas de función hepática y ácido úrico; si no se han alcanzado reducciones suficientes de los lípidos séricos, se aconseja ir añadiendo 1,5 g/día hasta una dosis total de 6 a 8 g/día, no siendo recomendable sobrepasar esas dosis ya que aumenta de forma notable la aparición de efectos adversos (Illingworth, D.C., 1987). La dosis recomendada en niños es mucho menor que la de los adultos : 55 a 87 mg/kg/día (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

Dosis elevadas de ácido nicotínico reducen rapidamente las concentraciones de triglicéridos en plasma, por disminuir la concentración de VLDL, observándose estos efectos entre 1 y 4 días de iniciarse el tratamiento. La concentración de triglicéridos puede disminuir desde un 20% a más de un 30%, estando el grado de reducción directamente relacionado con la concentración inicial de VLDL (Carlson, L.A. and Olsson, A.G., 1979). La concentración de colesterol LDL disminuye más lentamente, observándose una caída evidente a los 5 a 7 días de iniciado el tratamiento; no obstante, el efecto máximo se logra 3 a 5 semanas después de haber establecido una dosis apropiada. Cuando se utiliza ácido nicotínico en monoterapia en dosis de 3 a 6 g/día da lugar a un descenso entre un 15% y un 40% de las concentraciones de colesterol LDL, con una elevación concomitante entre un 10% y un 20% de las concentraciones de colesterol HDL (Brown, W.V. et al., 1984); cuando se usa en combinación con una resina que se une a ácidos biliares puede producirse una reducción del 40% al 60% en las concentraciones de colesterol LDL (Illingworth, D.R. et al., 1981; Kane, J.P. et al., 1981; Kuo, P.T. et al., 1981).

El uso prolongado de ácido nicotínico más colestipol ha demostrado una regresión de los xantomas (Kane, J.P. et al., 1981). En otro estudio se

administró esta asociación a varones en quienes se habían practicado derivaciones quirúrgicas en las arterias coronarias y se compararon con placebo; al cabo de dos años aquellos que tomaban los fármacos activos presentaron una progresión menor de los ateromas antiguos y una cantidad inferior de ateromas nuevos, existiendo una progresión menor de la aterosclerosis tanto en las arterias originales como en la de los vasos injertados (Blankenhorn, D.H. et al., 1987). También han sido comunicadas reducciones efectivas del colesterol LDL en tratamientos combinados de ácido nicotínico y neomicina (Hoeg, J.M. et al., 1984); este régimen, similar a la combinación de ácido nicotínico con resinas que se unen a ácidos biliares, tiene la ventaja de originar un sinergismo en el efecto hipolipemiante al utilizar medicamentos que aumentan la excreción de colesterol más un agente (ácido nicotínico) que disminuye la producción de LDL.

En un estudio controlado frente a placebo, los varones con uno o más infartos de miocardio previos que recibían 3 g/día de niacina tuvieron menor frecuencia de infarto de miocardio no mortal; nueve años después de concluído el estudio se observó una tasa de mortalidad más baja (The Medical Letter 1988b).

El ácido nicotínico, debido a su capacidad de disminuir las concentraciones de VLDL y LDL, es útil en todos los tipos de hiperlipoproteinemias, excepto en la deficiencia familiar de lipoprotein lipasa, siendo el medicamento de elección en pacientes con hipertrigliceridemia severa asociada con quilomicrones elevados (hiperlipoproteinemia tipo V) (Illingworth, D.R., 1987; Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

1.2.1.2. Clofibrato.

Thorp y Waring en 1962, en estudios experimentales en ratas, hallaron que diversos ácidos ariloxibutíricos eran efectivos para reducir los lípidos plasmáticos; de ellos el clofibrato (éster etílico del ácido p-clorofenoxiisobutírico) fue el compuesto que combinó la máxima efectividad con la mínima toxicidad.

El alufibrato, etofibrato, binifibrato, etofilinclofibrato y plafibrida son también derivados del ácido clorofenoxiisobutírico; algunos de ellos, como el etofibrato y binifibrato, son ésteres con moléculas de ácido nicotínico (Flórez, J. et al., 1988).

Su absorción por vía oral es completa, apareciendo en el plasma como p-clorofenoxiisobutírico desesterificado (CPIB) y obteniéndose el pico de las concentraciones plasmáticas a las 4 horas de su administración oral. La principal fracción del CPIB se encuentra en plasma unido a la albúmina. La eliminación del CPIB se produce en dos fases cinéticas, teniendo la fase exponencial más lenta, una vida media de casi 15 horas. Prácticamente todo el ácido es excretado en orina, aproximadamente el 60% como glucurónido (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

Este medicamento reduce las concentraciones plasmáticas de triglicéridos disminuyendo el nivel de VLDL. En muchos pacientes también disminuye la concentración plasmática de colesterol y LDL; sin embargo, una gran disminución de las VLDL puede acompañarse de un aumento de las LDL, de forma que el efecto neto sobre el colesterol puede ser leve. Carece de efecto sobre la la concentración de HDL; no obstante en algunos sujetos hipertrigliceridémicos una reducción marcada de VLDL puede acompañarse de un aumento moderado de las HDL (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

Aunque el mecanismo exacto de acción del clofibrato a nivel celular es desconocido, el efecto más importante de este fármaco parece ser un incremento del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, debido a un aumento en la actividad de la enzima lipoprotein lipasa (Bober, J. et al., 1977; Kesaniemi, Y.A. and Grundy, S.M., 1984). En estudios experimentales el clofibrato indujo una marcada proliferación de peroxisomas y mitocondrias hepáticas y un aumento de la actividad de ambas beta-oxidaciones (Horie, S. and Suga, T., 1985), que quizás pudiera explicar las pequeñas y variables reducciones en la síntesis y/o secreción hepáticas de VLDL observadas con este medicamento.

El clofibrato es generalmente bién tole .do, mostrando una incidencia baja de efectos adversos (Illingworth, D.R., 1987). Estos incluyen náuseas, diarrea o aumento de peso (al parecer relacionado con aumento del apetito), disminución de la libido y tumefacción mamaria. Con menor frecuencia se han descrito erupciones cutáneas, alopecia y un síndrome similar a miositis que cursa con calambres severos y dolorimiento muscular y un aumento de la concentración plasmática de creatín fosfokinasa (Langer, T. and Levy, R.I., 1968); este síndrome ocurre preferentemente en pacientes con hipoalbuminemia o insuficiencia renal. En raras ocasiones se han producido arritmias ventriculares o un síndrome lupoide. También han sido descritas anomalías bioquímicas con un descenso de la fosfatasa alcalina y un incremento transitorio de las transaminasas.

Dos amplios ensayos clínicos, el Coronary Drug Project (1975) y el Primary Prevention Trial, de la Organización Mundial de la Salud (Committee of Principal Investigators, 1978) han aportado datos acerca de la seguridad a largo plazo y la eficacia del clofibrato; en ambos estudios se observó un incremento en la aparición de cálculos biliares. En el estudio de la O.M.S. los pacientes tratados con este medicamento mostraron una tasa de mortalidad más elevada por causas no cardíacas que los sujetos controles, que se atribuyó principalmente a un incremento de la incidencia de neoplasias malignas (particularmente del tracto gastrointestinal) y a complicaciones resultantes de la colecistectomía; dicho incremento desapareció tras discontinuar el tratamiento con clofibrato (Committee of Principal Investigators, 1984).

Este fármaco potencia el efecto de otros medicamentos ácidos como la fenitoína y la tolbutamida, probablemente por desplazar a éstos de sus sitios de unión a la albúmina; este mismo efecto puede explicar, por lo menos en parte, el aumento del efecto de los anticoagulantes cumarínicos ejercido por el clofibrato, por lo que es necesaria una cuidadosa monitorización en pacientes que reciben ambos medicamentos concomitantemente (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b; Illingworth, D.R., 1987).

También se han descrito interacciones del clofibrato con probenecid y con rifampicina, originando el primero un aumento de las concentraciones del metabolito activo del clofibrato y el segundo una disminución de las mismas.

La dosis media utilizada generalmente es de 2 g/día, repartida en 2 o 4 tomas; dosis mayores no parecen aumentar sus efectos hipolipemiantes, en tanto que incrementan la incidencia de efectos adversos (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

El clofibrato es el medicamento de elección para el tratamiento de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III en quienes la dieta y la corrección de otros factores asociados no han normalizado los lípidos plasmáticos; mientras que en pacientes no seleccionados tiene un efecto muy moderado para disminuir el colesterol y los triglicéridos plasmáticos, en la disbetalipoproteinemia familiar pueden descender tanto el colesterol como los triglicéridos en un 50% hasta un 80% respectivamente (Levy, R.I. et al., 1972), originando una movilización de los depósitos de colesterol en los tejidos que se acompaña de regresión y desaparición de los xantomas. Puede ser útil en pacientes con hipertrigliceridemia familiar, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de colesterol VLDL y de triglicéridos en más del 75%, pero con frecuencia da lugar a un incremento de las concentraciones de colesterol LDL (Wilson, D.E. and Lees, R.S., 1972). Es generalmente inefectivo en pacientes con hipercolesterolemia familiar e hipercolesterolemia poligénica, ya que el clofibrato ejerce solo un efecto moderado sobre las LDL.

Debido al conocimiento de los efectos secundarios del clofibrato a largo plazo, derivado de los estudios anteriormente citados, este medicamento ha dejado practicamente de utilizarse, siendo el tratamiento de los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III la única indicación que actualmente existe para el uso del mismo (Illingwort, D.R., 1988).

1.2.1.3. Gemfibrocil y otros fibratos.

El gemfibrocil es un derivado del ácido fíbrico que fue sintetizado en 1968 como un congénere estructural del clofibrato.

Su absorción por vía oral es rápida y completa, alcanzando el pico de las concentraciones plasmáticas a la 1 o 2 horas de la ingesta; es transportado, en parte, ligado a la albúmina. Sufre circulación enterohepática y finalmente es excretado a nivel renal, fundamentalmente como glucurónido (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

Su acción hipolipemiante consiste en disminuir los triglicéridos y VLDL plasmáticos, pudiendo aumentar el colesterol HDL. El efecto hipotriglicerídemico del gemfibrocil se produce a partir de una reducción en la síntesis de triglicéridos de la VLDL y en menor grado de la apoproteína B, junto a un incremento en la tasa de eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos desde el plasma (Kesaniemi, Y.A. and Grundy, S.M., 1984); este último efecto se cree que resulta de un aumento de la actividad de la lipoprotein lipasa. Se desconoce el mecanismo por el cual inhibe la producción de VLDL a nivel celular, así como el mecanismo por el cual aumenta las concentraciones de HDL (Glueck, C., 1983); no obstante, se ha relacionado el aumento de la HDL con el incremento de la síntesis hepática de apo A-I y apo A-II observado con este medicamento (Carmena, R., 1988).

Es bién tolerado por la mayoría de los pacientes, aunque en un 3% a un 5% de los mismos se producen molestias gastrointestinales leves que incluyen dolor abdominal, diarrea y, ocasionalmente, náuseas; con menor frecuencia puede producir dolor muscular, erupción cutánea y visión borrosa. Los cambios bioquímicos son infrecuentes pero se ha descrito descenso de las concentraciones plasmáticas de fosfatasa alcalina y elevación de las transaminasas, pudiendo producir un leve efecto hiperglucemiante; también se ha observado, en raras ocasiones, eosinofilia, anemia leve y leucopenia (Illingworth, D.R., 1987).

Al igual que el clofibrato, este fármaco potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar la litogenicidad de la bilis con el consecuente incremento de la incidencia de cálculos biliares (Leiss, O. et al., 1985). No se ha establecido la seguridad del mismo en niños ni en mujeres embarazadas (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

La dosis usualmente recomendada es de 600 mg dos veces al día.

Es el medicamento de elección en pacientes con hipertrigliceridemia severa (hiperlipoproteinemia tipo V), siendo también útil en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias IIB y III (Illingworth, D.R., 1987). Cuando se utiliza en sujetos con elevaciones combinadas de LDL y VLDL, el efecto sobre las LDL es variable, siendo constante la reducción de las concentraciones de VLDL. El gemfibrocil aumenta en un 10% a un 15% las concentraciones plasmáticas de HDL (Saku, K. et al., 1985). En hiperlipoproteinemias tipo IIB, cuando no se puede dar ácido nicotínico, el tratamiento combinado de gemfibrocil y una resina de intercambio aniónico es a menudo eficaz, pudiéndose alcanzar reducciones de un 25% a un 45% de las concentraciones de colesterol LDL; sin embargo, administrado en monoterapia en este tipo de hiperlipoproteinemia, origina efectos variables sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, no produciéndose en algunos pacientes reducciones del mismo, aunque disminuye los niveles de colesterol VLDL en un 50% a un 75% y desciende al mismo tiempo los triglicéridos (Illingworth, D.R., 1987).

En el Helsinki Heart Study, un estudio realizado doble ciego de cinco años de duración en 4081 varones con hipercolesterolemia asintomática, la administración de gemfibrocil originó no solo una disminución de los triglicéridos y del colesterol de las VLDL plasmáticas y un aumento del colesterol HDL, sino también un descenso del número de infartos de miocardio (56 casos en comparación con 84 con placebo) (Huttunen, J.K., 1988).

Otros derivados del ácido fíbrico son el bezafibrato, el fenofibrato y el ciprofibrato. Estos compuestos, junto a clofibrato y gemfibrocil, se conocen con el nombre genérico de fibratos (Carmena, R., 1988).

El bezafibrato, el fenofibrato y el ciprofibrato son más efectivos en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria que el gemfibrocil o el clofibrato, consiguiendo los primeros reducciones en el colesterol LDL que oscilan entre un 18% y un 31%, según los diferentes estudios, mientras que con gemfibrocil y clofibrato éstas han sido inferiores a un 10%, y podrían ser considerados como agentes de primera línea en el tratamiento de este transtorno (Illingworth, D.R., 1988); estos fármacos también han mostrado un modesto efecto hipotrigliceridémico y una elevación de un 5% a un 20% de las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL (Illingworth, D.R., 1987).

Los efectos hipocolesterolemiantes del bezafibrato y el fenofibrato parecen estar mediados por un aumento de la tasa de aclaramiento de LDL del plasma a través del receptor LDL (Malmendier, C.L. and Delcroix, C., 1985; Stewart, J.M. et al., 1982).

El papel del fenofibrato y bezafibrato en el tratamiento de la hipertriglicéridemia severa aún no ha sido establecido con precisión (Illinggworth, D.R., 1988).

1.2.1.4. Resinas de intercambio aniónico: colestiramina y colestipol.

La colestiramina es la sal clorada de una resina de intercambio de aniones básicos y el clorhidrato de colestipol es un copolímero de dietil pentamina y epiclorhidrina. Estos agentes son hidrofílicos pero insolubles en agua, permaneciendo sin modificar en el tubo digestivo y no absorbiéndose.

La acción primaria de ambas resinas es su unión a los ácidos biliares en la luz intestinal, que conduce a una interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares y a un gran aumento de la excreción de esteroides acídicos en las heces. Dado que los ácidos biliares inhiben a la hidroxilasa microsomal, que es la enzima limitante en el paso de colesterol a ácidos biliares, su eliminación estimula la producción de ácidos biliares a partir del colesterol (Grundy, S.M. et al., 1971); además hay cierta

pérdida de esterol neutro en heces, ya que los ácidos biliares son necesarios para la absorción del colesterol. La deplección del "pool" hepático de colesterol da lugar a dos cambios compensatorios: un aumento del número de receptores LDL en la superficie celular y un incremento de la actividad de la HMG CoA reductasa (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1981), conduciendo ambos mecanismos compensadores a proporcionar mayor cantidad de colesterol para la conversión en ácidos biliares. El mayor número de receptores hepáticos de LDL origina una mayor captación de LDL desde el plasma, resultando una menor concentración plasmática de colesterol (Shepherd, J. et al., 1980); por tanto, la efectividad de estas resinas depende de la capacidad de las células hepáticas de aumentar el número de receptores activos de LDL, por lo que los individuos con la forma homozigota de hipercolesterolemia familiar, al carecer de receptores funcionales de LDL, no responden a este tratamiento; sin embargo, si responden los heterozigotos que tienen un gen normal para el receptor (Bown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b). El incremento en la síntesis hepática de colesterol puede producir un aumento de la síntesis hepática de VLDL y con frecuencia origina una ligera elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y VLDL (Illingworth, D.R., 1987).

Las dosis utilizadas habitualmente de estos compuestos son de 12 a 16 g al día de colestiramina y de 15 a 30 g al día de colestipol, divididas en dos o tres tomas al día, administradas antes de las comidas.

Estos fármacos reducen las concentraciones plasmáticas de colesterol por disminuir el nivel de LDL, siendo este descenso evidente en 4 a 7 días de iniciado el tratamiento y se aproxima al 90% del efecto máximo en 2 semanas (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

La respuesta al tratamiento varía en los diferentes pacientes, consiguiéndose reducciones de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL de un 15% a un 30% con 20g/día de colestipol o 16 g/día de colestiramina; en general, la magnitud del efecto sobre las LDL está relacionada con la dosis y habitualmente oscila alrededor del 20% (Illingwort, D.R., 1987). En muchos pacientes las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y de VLDL

aumentan en un 5% a un 20% durante las primeras semanas de tratamiento, aunque habitualmente este incremento desaparece gradualmente, retornando en cuatro semanas a valores pretratamiento. El efecto sobre las HDL es imprevisible. Al suspender el tratamiento las concentraciones plasmáticas de lípidos aumentan rapidamente, disminuyendo en tres a cuatro semanas a niveles pretratamiento (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

Los efectos adversos más frecuentes de estas resinas consisten en cambios en la función intestinal que incluyen constipación, distensión abdominal, sensación de plenitud epigástrica, náuseas y flatulencia (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b). Con frecuencia los pacientes se quejan de que estas medicaciones son muy voluminosas, de textura arenosa muy desagradable, así como de exacerbación de hemorroides. Aunque raros, se han descrito casos de obstrucción intestinal y acidosis hiperclorémica. Administrados a altas dosis puede producirse esteatorrea, que puede conducir a una disminución de la absorción de vitaminas liposolubles y de ácido fólico, por lo que es aconsejable administrar suplementos vitamínicos, sobre todo en los niños. Ambas resinas pueden interferir la absorción de otros medicamentos, por lo que éstos deberán administrarse 1 hora antes o 4 horas después de dar las resinas; los medicamentos cuya biodisponibilidad puede afectarse incluyen digoxina, tiroxina, articoagulantes, diuréticos tiazídicos, fenobarbital y fenilbutazona. Ocasionalmente puede producirse un ligero incremento de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas.

El conocimiento de la etiología de la hipercolesterolemia en un determinado paciente, es con frecuencia útil a la hora de decidir que pacientes deben iniciar el tratamiento con una resina o con ácido nicotínico (Hoeg, J.M. et al., 1986). Por tanto, teniendo en cuenta la etiología de la hipercolesterolemia, las resinas que se unen a ácidos biliares constituyen el tratamiento de elección de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota e hipercolesterolemia poligénica, consiguiéndose reducciones más marcadas del colesterol LDL si se administra al mismo tiempo ácido nicotínico o un inhibidor de la HMG CoA reductasa (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b) o si se combinan con fenofibrato, bezafibrato o probucol (Illingworth, D.R., 1988); en contraste, los pacientes con hiperlipemia familiar

combinada, en quienes existe un aumento de la producción de LDL, pueden no responder tan bién a las resinas, siendo en estos pacientes el ácido nicotínico el que parece conseguir mayor efecto hipocolesterolemiante (Illingworth, D.R., 1987). Estos fármacos no son útiles en trastornos que cursan fundamentalmente con hipertrigliceridemia.

En un estudio doble ciego, randomizado, prospectivo, de 7 a 10 años de duración The Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial, se compararon los efectos de la colestiramina y un placebo en 3806 varones de 35 a 59 años de edad con valores basales de colesterol plasmático mayor o igual a 265 mg/dl; todos los pacientes siguieron una dieta reductora de colesterol; los 1906 varones que recibieron colestiramina experimentaron una reducción del colesterol sérico superior al 8.5% y una disminución de las LDL superior al 12.6% que los 1900 varones del grupo con placebo; muchos pacientes tratados con colestiramina tomaron menos de los 20 g diarios recomendados, observándose que los enfermos que en realidad tomaron al menos 20 g/día de la resina durante siete años experimentaron una reducción del colesterol total del 17%; además, después de siete años, la frecuencia de infarto de miocardio no fatal o fatal fue del 8.6% en los pacientes que recibieron placebo y del 7% en el grupo tratado con colestiramina (Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b).

En otro ensayo controlado, 116 pacientes con patología coronaria e hipercolesterolemia LDL fueron tratados con colestiramina o un placebo durante cinco años, junto con una dieta baja en grasas y en colesterol; se observó una reducción del colesterol LDL de unos 54mg/dl más con colestiramina que con placebo, con un aumento leve del colesterol HDL; además, en estudios angiográficos se mostró que el 32% de 42 lesiones causantes de una estenosis coronaria del 50% o más se agravó en los pacientes que recibieron placebo, mientras que solo el 12% de 41 de dichas lesiones progresaron en los pacientes tratados con colestiramina (Brensike, J.F. et al., 1984).

De las dos resinas citadas, solo la colestiramina se halla disponible en nuestro país; otras dos resinas comercializadas en España son el filicol y

el dietilaminoetil-dextrano. (Carmena, R., 1988). Con el filicol, en forma microporosa, la dosis diaria puede reducirse a 6 g/día debido a que posee un mayor número de puntos activos para intercambio y secuestro de ácidos biliares; la dosis menor puede ser una ventaja para facilitar la tolerancia y disminuir los efectos secundarios. El dietilaminoetil-dextrano es un polisacárido hidrosoluble no absorbible por el intestino; su mecanismo de acción se asemeja al de las resinas en cuanto a su capacidad para combinarse en la luz intestinal con los ácidos biliares y ácidos grasos, pero su presentación en forma de cápsulas de 500 mg facilita su administración y aceptación por los pacientes; no obstante se necesita más experiencia para valorar su eficacia con respecto a las otras resinas.

1.2.1.5. Inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Son una nueva clase de metabolitos fúngicos que son potentes inhibidores competitivos de la 3-hridroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA) reductasa, que es la enzima limitante de la biosíntesis del colesterol; estos medicamentos son muy efectivos para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL; parecen actuar inhibiendo la síntesis de colesterol en el hígado, lo que desencadena un aumento compensador de la síntesis de receptores hepáticos de LDL, lo que a su vez origina un disminución de la concentración plasmática de LDL (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1981).

De los dos compuestos originales: mevastatina (ML-236B, CS-500, compactina) y lovastatina (MK-803, mevinolina), el primero fue descubierto por Endo y colaboradores en 1976 en cultivos de especies de Penicillium y el segundo fue aislado varios años más tarde de cultivos de Aspergillus y Monascus; posteriormente, tras la síntesis orgánica total de estos compuestos, se han sintetizado numerosos análogos. Entre ellos los que están siendo sometidos a mayor número de investigaciones son pravastatina (CS-514, SQ-31000, eptastatina) un derivado hidroxilado de la compactina y simvastatina (MK-733, sinvinolina). La compactina no se ha seguido desarrollando por haber manifestado toxicidad en animales; actualmente se están realizando ensayos clínicos de la pravastatina en Japón y Norteamé-

rica y de la lovastatina y simvastatina se están llevando a cabo ensayos clínicos en Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa (Illingworth, D.R., 1987; Slater, E.E. and MacDonald, J.S., 1988).

Estos compuestos se encuentran aún en curso de estudio, aunque la experiencia clínica con lovastatina incluye más de 5000 pacientes, 700 de los cuales han sido tratados una media de 2,5 años y con simvastatina han sido tratados unos 3500 pacientes; los resultados diversos iniciales coinciden en resaltar su elevada eficacia hipolipemiante y una excelente tolerancia (Walker, J.F., 1988); no obstante habrá que esperar algunos años antes de conocer las ADRs de tipo B.

La lovastatina ha sido aprobada recientemente por la Food and Drug Administration de E.E.U.U. para el tratamiento de las hipercolesterolemias.

La información sobre la farmacocinética de estos compuestos es limitada. La lovastatina es absorbida de manera incompleta (30%) por el tubo digestivo, después de una extensa extracción hepática de primer paso, el medicamento es metabolizado rapidamente por el hígado y excretado principalmente por la bilis, llegando solo un pequeño porcentaje de una dosis oral a la circulación general y alcanzando concentraciones séricas máximas 2 a 4 horas después de la ingestión, teniendo el principal metabolito activo del fármaco una vida media de más de 2 horas (The Medical Letter, 1988a).

Los efectos adversos de estos medicamentos a largo plazo aún no han sido caracterizados; a corto plazo parecen ser bién tolerados y los efectos indeseables han sido mínimos. Se han descrito cambios de la función intestinal, cefaleas, náuseas, fatiga, insomnio y erupciones cutáneas; sin embargo, hay que tener en cuenta que en muchos casos no se ha establecido una clara relación causa-efecto entre dichos síntomas y el tratamiento. En menos de un 5% de los pacientes se ha observado un aumento ligero de las transaminasas, especialmente al principio del tratamiento y generalmente desaparece al suspenderlo (Walker, J.F., 1988).

Elevaciones transitorias de la creatin-fosfoquinasa se han descrito en un 5% de pacientes tratados con lovastatina y simvastatina; con lovastatina se ha comunicado una miopatía caracterizada por dolor muscular, elevación marcada de la creatin-fosfoquinasa y mioglobinuria, ocurriendo en dos pacientes fallo renal agudo (estos dos pacientes recibían concomitantemente ciclosporina); los enfermos que presentaron miopatía tenían niveles plasmáticos elevados de inhibidores de HMG CoA reductasa. La miopatía es también más frecuente en pacientes que reciben concomitantemente fibratos (que por sí mismos pueden causar miopatía) o niacina. En estudios clínicos la frecuencia de miopatía en pacientes recibiendo lovastatina y al mismo tiempo otros medicamentos fue de un 30% cuando el medicamento asociado era la ciclosporina, de un 5% cuando se añadió el gemfibrocil y de un 2% cuando se asoció niacina; sin embargo, el riesgo de presentar miopatía cuando se administró lovastatina en monoterapia, en pacientes con hipercolesterolemia no complicada, fue inferior a un 0.2% (Walker, J.F., 1988).

La administración de dosis altas de lovastatina y simvastatina a perros originó el desarrollo de cataratas (Slater, E.E. and MacDonald, J.S., 1988); se han llevado a cabo exámenes oftalmológicos en más de 400 pacientes tratados con lovastatina y en 700 tratados con simvastatina, llegando a la conclusión de que ninguno de esos agentes tiene potencial para desarrollar cataratas a corto plazo (Walker, J.F., 1988).

Estos medicamentos, a través de una disminución de las concentraciones de LDL, originan una reducción del colesterol total plasmático, aumentando o no modificando las concentraciones de HDL. La lovastatina, en dosis de 20 a 40 mg, dos veces al día, redujo las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL en un 35% a un 38% en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota (Illingworth, D.R. and Sexton, G.J., 1984).

En ensayos multicéntricos al azar (The Medical Letter, 1988a, 1988b) se comparó la lovastatina con otros medicamentos reductores de las LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar y no familiar; en un estudio se comparó con colestiramina y en otro con probucol, obteniéndose reducciones más marcadas del colesterol LDL en los pacientes que recibieron

lovastatina en ambos grupos; no obstante, el empleo combinado de lovastatina con secuestradores de ácidos biliares puede reducir el colesterol LDL más que la lovastatina sola (hasta un 50%); sin embargo, el empleo concomitante de lovastatina y neomicina no parece ser más eficaz que la lovastatina sola.

Se ha descrito que los efectos de la lovastatina, el ácido nicotínico y el colestipol son aditivos (Malloy, M.J. et al., 1987).

En un estudio se comparó la eficacia de simvastatina y colestiramina en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota, obteniéndose reducciones del colesterol LDL de un 43% con simvastatina y de un 30% con colestiramina; la combinación de ambos medicamentos originó un 54% de descenso del colesterol LDL, junto a una elevación del 20% del colesterol HDL y una disminución del cociente apo B/apo A de un 67%; estas modificaciones también se observaron con los dos medicamentos utilizados en monoterapia si bién fueron mucho menores (Erkelens, D.W. et al., 1988).

La suspensión del tratamiento, al igual que ocurre con todos los medicamentos reductores del colesterol, origina que las concentraciones séricas de colesterol vuelvan, por lo general, a los niveles previos del tratamiento.

1.2.1.6. Probucol.

Fue descrito por Barnhart y colaboradores en 1970, como un agente reductor del colesterol en animales. Estructuralmente es un bifenol que contiene azufre, no teniendo similitud con otros agentes hipocolesterolemiantes.

Su absorción por vía oral es escasa y su naturaleza liposoluble hace que se almacene en el tejido adiposo. El pico de las concentraciones plasmáticas es mayor y menos variable cuando se administra el medicamento con las comidas. Tiene una vida media prolongada y es liberado de los depósitos grasos durante meses después de haber cesado el tratamiento. La principal

vía de eliminación es por la bilis y heces, siendo la excreción renal del fármaco despreciable.

Este medicamento disminuye las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL en un 8% a un 15% y al mismo tiempo desciende los niveles de colesterol HDL, teniendo mínimos efectos sobre las concentraciones plasmáticas de VLDL y de triglicéridos (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b). El mecanismo por el cual disminuye los niveles de lipoproteínas (LDL y HDL) no está completamente aclarado; parece actuar incrementando el catabolismo de las LDL (Nestel, P.J. and Billington, T., 1981) y la excreción biliar de colesterol. El aumento de eliminación de la LDL puede ser debido, por lo menos en parte, a un camino no mediado por el receptor, que explicaría la eficacia moderada de este fármaco en la hipercolesterolemia familiar homocigota (Yamamoto, A. et al., 1983). El efecto del medicamento de reducir la concentración plasmática de HDL parece asociarse con un descenso en la síntesis hepática de apo A-I (Nestel, P.J. and Billington, T., 1981).

Steinberg y colaboradores (1986) han demostrado que los efectos hipocolesterolemiantes del probucol son independientes de los receptores hísticos de LDL y se producen por actuar directamente sobre estas lipoproteinas al modificar su composición; el probucol peretra facilmente en las LDL y es transportado de esta forma por el plasma, induciendo cambios importantes en la composición de las LDL (reduce en un 35% su contenido en colesterol y en un 10% el de apo B) y en la conformación de sus proteínas de superficie, facilitando el aclaramiento plasmático de estas partículas por vías independientes del receptor apo B,E.

El probucol ha demostrado en monos Rhesus capacidad para hacer regresar lesiones ateroscleróticas, a pesar del descenso de las HDL; también se ha observado una reducción de xantomas tendinosos cuando se ha utilizado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. Posiblemente estos hechos estén relacionados con los nuevos mecanismos de acción expuestos anteriormente. El probucol, por ser un agente antioxidante, protege a las LDL de las oxidaciones que habitualmente sufren en el torrente circulatorio; como es conocido, la oxidación de las LDL introduce

en ellas modificaciones que les confieren mayor poder aterógeno ya que aumenta su capacidad lesional sobre el endotelio, inhibe la motilidad de los macrófagos y favorece la formación de células espumosas, sustrato inicial de la placa de ateroma (Carmena, R., 1988).

Este medicamento es generalmente bién tolerado, produciéndose efectos adversos en menos de un 10% de los pacientes, pudiendo producir en orden descendente de frecuencia: diarrea, flatulencia, dolor abdominal y náuseas; con menor frecuencia se ha descrito hiperhidrosis, fetidez del sudor, edema angioneurótico, eosinofilia y parestesias (Illingworth, D.R., 1987). Puede causar prolongación del intervalo QT en el ECG, y aunque no se han descrito arritmias atribuidas a este fármaco en el ser humano, su uso probablemente deberá estar contraindicado en pacientes cuyos ECG muestren excitabilidad ventricular o un intervalo QT inicialmente prolongado (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b). No se ha determinado su seguridad en niños ni durante el embarazo.

La dosis generalmente recomendada es de 500 mg dos veces al día, administrada junto a las comidas.

Este fármaco debe de considerarse de segunda línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia y no tiene ningún papel en el tratamiento de otras hiperlipoproteinemias (Illingworth, D.R., 1987).

1.2.2. Fármacos hipolipemiantes de importancia secundaria.

1.2.2.1. Dextrotiroxina sódica.

Es el isómero óptico de la l-tiroxina natural, presentando un moderado efecto hipocolesterolemiante en pacientes con hipercolesterolemia primaria.

La d-tiroxina disminuye las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL por estimulación de la síntesis hepática de receptores LDL, conduciendo

a una mayor eliminación de LDL del plasma (Thompson, G.R. et al., 1981). En general suele disminuir las concentraciones de colesterol LDL entre un 10% a un 20%, lo que se obtiene a expensas de hacer al paciente moderadamente hipertiroideo, teniendo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y de colesterol HDL (Bantle, J.P., 1981).

Con este medicamento se han descrito incrementos en la incidencia de arritmias cardíacas y efectos hipermetabólicos tales como nerviosismo, diaforesis, temblores e insomnio; dichos efectos están relacionados con la dosis, produciéndose con mayor frecuencia con dosis superiores a 4 o 6mg/día; no obstante, el efecto adverso más grave es un aumento de la frecuencia o severidad de episodios de angor en pacientes con coronariopatía, aumentando su incidencia también al elevar la dosis. Potencia el efecto de los anticoagulantes orales administrados concomitantemente (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

Debido a la elevada proporción de efectos adversos cardiovasculares observados en el Coronary Drug Project (1972), el uso de este medicamento debería reservarse para pacientes adultos jóvenes con hipercolesterolemia familiar o poligénica que no pueden tomar o no responden a otros agentes hipolipemiantes, estando contraindicado en pacientes mayores que pueden tener aterosclerosis coronaria latente o en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida.

1.2.2.2. Neomicina.

Es un antibiótico aminoglucósido cuyos efectos hipolipemiantes no dependen de su actividad antimicrobiana, pareciendo estar mediados por una reducción en la absorción de colesterol desde el intestino delgado (Samuel, P., 1979). Debido a la acción de este medicamento sobre la flora intestinal y sobre la integridad de las micelas interluminares en el tracto gastrointestinal originaría una disminución de la absorción de colesterol tanto exógeno como endógeno, habiéndose puesto de manifiesto en estudios metabólicos que aumenta la excreción de esteroides neutros en heces y no

modifica la excreción fecal de ácidos biliares (Miettinen, T.A., 1979); por ello se ha sugerido que el aumento de la pérdida de colesterol biliar daría lugar a un incremento compensador en el número de receptores de LDL hepáticos, lo que estimularía una mayor eliminación de LDL.

En general, la neomicina es bién tolerada, pero se pueden producir náuseas, diarrea, dolores abdominales y pérdida de peso. Además, dado que el medicamento se absorbe en pequeñas cantidades en el tubo digestivo, puede llegar a producir nefrotoxicidad, vértigo y sordera neurológica permanente en pacientes con deterioro de la función hepática o renal o con enfermedad intestinal inflamatoria y, posiblemente, en otros debido a su uso prolongado (The Medical Letter, 1988b).

La dosis utilizada habitualmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia es de 1 g dos veces al día.

Este fármaco reduce las concentraciones de colesterol LDL en un 15% a un 20% en pacientes con hipercolesterolemia primaria, no ejerciendo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de HDL ni de triglicéridos (Illingworth, D.R., 1987).

Actualmente se considera como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, careciendo de efecto en el tratamiento de las hipertrigliceridemias (Illingworth, D.R., 1988).

Los efectos hipocolesterolemiantes de la neomicina pueden ser potenciados cuando se administra concomitantemente resinas que se unen a ácidos biliares o ácido nicotínico (Miettinin, T.A., 1979).

La neomicina no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration de E.E.U.U. para su empleo en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

1.2.2.3. Beta-sitosterol.

Es un esterol vegetal con una estructura similar a la del colesterol, que no se absorbe en el ser humano.

Reduce la concentración plasmática de LDL, no teniendo efecto sobre las VLDL; aunque su mecanismo de acción no es bién conocido, parece provocar una inhibición de la absorción del colesterol en la dieta y estar indicado unicamente en pacientes con hipercolesterolemia poligénica (Brown, M.S. and Goldstein, J.L., 1986b).

Puede producir efectos laxantes, náuseas y vómitos, no conociéndose los efectos a largo plazo. La dosis habitualmente utilizada es de 6 g/día, administrada antes de las comidas.

1.2.2.4. Pantethina.

Es un compuesto formado por la conjugación del ácido pantoténico y la forma estable disulfuro de la beta-mercaptoetilamina. Se absorbe bién por vía oral y se distribuye por todos los tejidos.

Existen pocos estudios sobre este medicamento, observándose en general una disminución de los triglicéridos y el colesterol contenidos en las VLDL y LDL, junto a un aumento del colesterol HDL, de las apoproteínas A-I y A-II y de la razón colesterol HDL/colesterol total; no se conoce su mecanismo de acción y no se han descrito reacciones adversas (Flórez, J. et al., 1988).

1.2.2.5. Sultosilato.

Es la sal piperacínica del ácido sultosílico, que fue seleccionada de una serie de ácidos dihidroxi-2,5-bencenosulfónicos sustituidos.

Ejerce un moderado efecto depresor de la colesterolemia, siendo capaz de inducir también un descenso de los niveles de apo B (Carmena, R., 1988).

Es un fármaco que posee una baja toxicidad y una buena tolerancia clínica; en pocos casos han aparecido manifestaciones de tipo digestivo que hayan obligado a suspender la medicación.

1.2.2.6. Pirozadil.

Es un derivado piridínico con dos sustituiones simétricas de radicales trimetoxibenzoato; su absorción por vía oral es lenta pero completa.

Reduce moderadamente las LDL y los niveles de colesterol, no afectando a los triglicéridos; aunque presenta cierta actividad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, el valor clínico de estos efectos no está aclarado. Puede producir molestias gastrointestinales pasajeras y rubor de la piel. Se recomienda su uso en las hiperlipoproteinemias tipo II (Flórez, J., 1988).

1.2.2.7. Hormonas sexuales.

Se sabe desde hace tiempo que las hormonas sexuales pueden causar alteraciones de los lípidos circulantes, originando los estrógenos una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL y un aumento de las de colesterol HDL y manifestando la progesterona efectos opuestos; las alteraciones producidas por los estrógenos se han relacionado con la menor incidencia de cardiopatía isquémica en mujeres en edad fértil, aunque esta posibilidad no está completamente aclarada (Murad, F. and Haynes, R.C., 1986). Basándose en estos hechos se han ensayado diversos preparados hormonales en el tratamiento de las hiperlipemias y como profilaxis de la cardiopatía isquémica.

Actualmente los estrógenos ya no son considerados como agentes hipolipemiantes; su administración no solo se asocia con un incremento en la frecuencia de fenómenos tromboembólicos, sino que también ha demostrado aumentar las concentraciones de VLDL e inducir pancreatitis en pacientes susceptibles. En el Coronary Drug Project, tanto los regímenes de bajas como los de altas dosis de estrógenos se interrumpieron debido a una gran cantidad de efectos secundarios en varones, incluyendo ginecomastia, impotencia, pérdida de libido, depresión y problemas en varios sistemas orgánicos, incluyendo el cardiovascular (Levy, R.I., 1980).

Con respecto a la utilización de contraceptivos orales, los distintos autores comunican resultados divergentes en cuanto a las modificaciones originadas sobre los lípidos sanguíneos, hecho dependiente de las diferentes formulaciones de los preparados y de su contenido en estrógenos y gestágenos (Wallace, R.B. et al., 1979); aunque la morbi y mortalidad por enfermedades cardiovasculares aumenta con el empleo de estos medicamentos en mujeres antes de la menopausia, la administración de estrógenos a mujeres postmenopáusicas no ha incrementado la frecuencia de complicaciones por cardiopatía isquémica (Murad, F. and Haynes, R.C., 1986).

Los andrógenos causan un modesto descenso de los triglicéridos plasmáticos totales y de las VLDL en algunos sujetos con hiperlipemia, pero además aumentan el colesterol LDL y disminuyen el colesterol HDL; no se conoce con certeza si los andrógenos ejercen un efecto beneficioso neto en los pacientes con hiperlipoproteinemias (Murad, F. and Haynes, R.C., 1986).

De los diferentes fármacos investigados solo algunos pueden, en el momento presente, ser utilizados en algunas circunstancias:

1) Oxalandrona.

Es un esteroide anabolizante con escasa actividad androgénica. El aumento de la actividad de la lipoprotein lipasa plasmática originada por este medicamento da lugar a una reducción de los niveles de triglicéridos tanto de las VLDL como de los quilomicrones; al parecer no modifica de forma significativa el colesterol, aunque puede aumentar ligeramente las LDL y

reducir las HDL. En principio su uso debe limitarse a varones con hipertrigliceridemia grave y sintomática refractaria a otros tratamientos (Flórez, J., 1988).

2) Noretindrona o noretisterona.

Es un progestágeno de la serie de la 19-nortesterona que reduce las VLDL y los quilomicrones, originando también una reducción de las HDL y apo A, en mujeres con hiperlipoproteinemia tipo V y en mujeres con hipertrigliceridemia secundaria a transtorno estrogénico. Aumenta la actividad de la lipoprotein lipasa plasmática. Presenta cierta actividad estrogénica que limita su uso en varones (Flórez, J., 1988).

1.2.3. Otros fármacos que pueden modificar el perfil lipídico.

Dada la importancia de la hipercolesterolemia para el desarrollo de aterosclerosis (como ya ha sido comentado en el apartado 1.1.4. de este capítulo) se ha investigado el efecto de distintos fármacos no hipolipemiantes, generalmente aquellos que tienden a utilizarse a largo plazo, sobre el perfil de los lípidos plasmáticos como posible efecto indeseable de estos medicamentos.

Puesto que la hipertensión arterial es otro factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad cardíaca isquémica, la mayor parte de los fármacos estudiados han sido los utilizados para el tratamiento de la misma.

En este contexto es interesante resaltar que si bién se ha demostrado que la reducción de las cifras de colesterol plasmático origina una disminución de la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria (Lipid Research Clinics Program, 1984b; Frick, M.H. et al., 1987), sin embargo, la normalización de las cifras de tensión arterial no ha tenido ningún impacto sobre la incidencia de casos de enfermedad cardíaca coronaria (Krzesinski, J.M. et al., 1988), además en el "Göteborg programe" (Samuelsson, et al., 1987) la presentación de enfermedad cardíaca coronaria se relacionó más estrecha-

mente con los cambios en el colesterol total inducidos durante el tratamiento de la hipertensión.

1.2.3.1. Medicamentos cardiovasculares.

"En pacientes hipertensos tratados con diuréticos y beta-bloqueantes no selectivos se han comunicado efectos adversos sobre los triglicéridos y fracciones de colesterol séricas, habiéndose demostrado que los beta-bloqueantes cardioselectivos y aquellos con actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) inducen cambios más favorables; además los antagonistas del calcio y los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina parecen tener poco efecto sobre las concentraciones séricas de lípidos; no obstante, en la actualidad solo los diuréticos y los beta-bloqueantes no selectivos, sin ISA han demostrado que reducen la morbi y mortalidad cardiovascular, ya que éstas no han sido investigadas con otras clases de medicamentos antihipertensivos (Amery, A. and Lijnen, P., 1988).

1.2.3.1.1. Diuréticos.

Richard Ames (1988) ha realizado una exhaustiva revisión de todos los estudios existentes sobre la influencia del tratamiento diurético en el perfil lipídico, habiendo diferenciado los realizados en tratamientos cortos (inferiores a un año de duración) y en tratamientos prolongados (duración igual o superior a un año).

La mayoría de las comunicaciones tratan de los efectos a corto plazo de los diuréticos de tipo tiazídico, observándose con ellos un aumento de los triglicéridos y del colesterol total plasmáticos, causado este último por elevaciónes del colesterol VLDL, del colesterol LDL o de ambos; así, de 16 estudios, en 4 de ellos hubo aumentos del colesterol LDL y VLDL, en 7 solo cambios en la LDL, en 4 solo alteraciones del VLDL y en 1, aunque también se elevó el colesterol total, los incrementos del colesterol LDL y VLDL no fueron significativos; en general el aumento del colesterol LDL osciló entre

un 7% y un 21% y el del VLDL entre un 7% y un 56%; sin embargo, el colesterol HDL no sufrió modificaciones en 13 de los 16 estudios mencionados; de los 3 restantes el colesterol HDL aumentó significativamente en 2 y disminuyó en 1. En estos trabajos todos los diuréticos tiazídicos produjeron alteraciones en lípidos o lipoproteínas excepto la ciclopentiazida; no obstante, sobre este medicamento solo existe 1 estudio, cuya casuística es muy limitada como para que los resultados puedan considerarse definitivos. En otros 11 estudios no se midieron las lipoproteínas, pero se detectaron elevaciones tanto del colesterol total como de los triglicéridos plasmáticos.

En las últimas 18 comunicaciones publicadas, que representan el 40% de los artículos existentes sobre el tema, no se observaron cambios significativos en los lípidos plasmáticos tras tratamiento con diuréticos a corto plazo; según Ames (1988), la principal razón de estos hallazgos negativos es el pequeño número de sujetos examinados en cada grupo, junto con la inclusión en los mismos de diuréticos que parecen tener menor efecto sobre los lípidos; así, por ejemplo, la espironolactona produjo una marcada caída del colesterol total y triglicéridos en pacientes que pasaron a tomar este medicamento tras haber recibido clortalidona (Ames, R. and Peacock, P., 1984), aunque en otros estudios la espironolactona, también en tratamientos cortos, produjo un aumento de los triglicéridos y del colesterol total plasmático (Ames, R. and Hill, P., 1978); del mismo modo la indapamida, un diurético no tiazídico con actividad vasodilatadora, a bajas dosis no mostró efectos adversos sobre lípidos, pero a altas dosis aumentó el colesterol total (Morledge, J.H. et al., 1983).

Los resultados de los trabajos realizados con tratamientos diuréticos más prolongados son controvertidos; así, de 9 estudios revisados, todos, excepto uno, ofrecieron limitaciones capaces de explicar los diferentes resultados obtenidos en los mismos, bién por aportar datos fragmentarios, por carecer de un grupo control adecuado, o por incluir pacientes tratados con otros medicamentos como por ejemplo metildopa, que se sabe que también actúa sobre los lípidos. Sin embargo, el trabajo de Goldman y colaboradores (1980) en 302 sujetos, aporta datos adecuadamente controlados e incluye una evaluación lipoproteica completa, observando que en los

pacientes tratados con clortalidona permanecieron elevados el colesterol total y el colesterol LDL, tras compararlos con placebo. En 32 sujetos tratados con hidroclorotiazida Middeke y colaboradores (1987) hallaron efectos similares junto a un aumento de los triglicéridos, pero este estudio careció de un grupo control adecuado. El "Oslo study", en sujetos tratados con hidroclorotiazida, fue controlado pero en la disminución del colesterol HDL observada hay que tener en cuenta que las determinaciones se realizaron tras almacenar las muestras durante tres años, lo que supuso una pérdida de actividad del colesterol HDL de aproximadamente un 38% (Helgeland, A. et al., 1978); no obstante, tras una evaluación crítica de estos estudios parece claro que el efecto de los diuréticos sobre los lípidos plasmáticos se mantiene en tratamientos prolongados.

1.2.3.1.2. Bloqueantes beta-adrenérgicos.

Gran parte de los artículos incluidos en este apartado y en los siguientes han sido recopilados por Ames (1986) en un trabajo titulado "The effects of antihipertensive drugs on serum lipids and lipoproteins II. Non-diuretic drugs", si bién se han incluido también citas de otros autores que han investigado sobre el tema. Es de resaltar que la mayor parte de la bibliografía revisada se refiere a los bloqueantes beta-adrenérgicos y a los bloqueantes alfa-adrenérgicos; ello se justifica por el hecho de ser los beta-bloqueantes los medicamentos antihipertensivos más utilizados a lo largo de los últimos 10 a 15 años por su eficacia y escaso potencial tóxico, siguiéndole en uso los medicamentos de acción alfa-adrenérgica. Otros antihipertensivos han sido objeto de menos atención bién por haber quedado obsoletos, como es el caso de la reserpina, bién por ser de muy reciente introducción como es el caso de los antagonistas del calcio y de los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina.

A) Beta bloqueantes no selectivos:

1.- Propranolol.

De 23 trabajos sobre propranolol en 16 se produjeron alteraciones desfa-

vorables en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas, no describiéndose cambios en 7 de ellos y en 2 se comunican alteraciones favorables en cuanto al riesgo de enfermedad cardíaca coronaria; sin embargo, en estos 2 últimos estudios se produjeron alteraciones de los lípidos, observándose una disminución del colesterol total y del colesterol HDL y un aumento de los triglicéridos, sin cambios en el cociente colesterol total/colesterol HDL en uno de ellos y, en el otro se encontró tras 10 semanas de tratamiento, un descenso del colesterol total y un incremento de los triglicéridos, pero un examen posterior al cabo de 12 meses mostró un aumento del colesterol total y un incremento aún mayor de los triglicéridos.

De los 7 estudios que no mostraron alteraciones lipídicas, 5 de ellos incluyeron pequeño número de pacientes (menor o igual a 15) y de los otros 2, uno de ellos no encontró disminución de la presión sistólica con propranolol, por lo que quizás el tratamiento no fuera adecuado y el otro, en un estudio de seis años de duración, solo se midió el colesterol total y los triglicéridos y no se utilizó un grupo control no tratado para comparar; además, hay que tener en cuenta que en 5 de estos 7 estudios las determinaciones lipídicas se realizaron después de un mes de tratamiento o menos.

La alteración lipídica más frecuentemente observada en las 16 comunicaciones citadas fue una elevación de los triglicéridos totales, observándose un aumento de los triglicéridos contenidos en las VLDL en 2 estudios en los que se midió este parámetro; la segunda anomalía fue una disminución del colesterol HDL, observada en 7 de 13 trabajos en los que esta fracción fue determinada (de los 6 estudios en los que no se observaron cambios, en 5 el número de pacientes fue muy pequeño, menor o igual a 15 y el otro el propranolol no disminuyó la presión arterial sistólica). El colesterol total se incrementó significativamente en 3 de esos trabajos, siendo 2 de ellos de un año o más de duración.

2.- Sotalol.

De 2 estudios publicados en uno de ellos no se encontró ningún cambio lipídico, en 6 pacientes tras 6 semanas de tratamiento con este medicamento; sin embargo, en el otro trabajo, en 12 pacientes seguidos durante 1

año, se observaron alteraciones que fueron más pronunciadas conforme aumentó el tiempo de tratamiento; así, al cabo del primer mes se halló un descenso del colesterol HDL, añadiéndose a los tres meses una elevación de la suma de colesterol VLDL y LDL e incremento del cociente colesterol total/colesterol HDL, observándose al final de los 12 meses de seguimiento una acentuación de las alteraciones anteriores y un aumento del colesterol total y de los triglicéridos.

3.- Nadolol y timolol.

En una comunicación sobre nadolol, en 94 pacientes tratados durante 3 meses con este medicamento, se observó una elevación de los triglicéridos sin cambios en el colesterol total (no se midieron lipoproteínas).

Un trabajo con 15 pacientes tratados con timolol durante 1 mes no se encontraron alteraciones del colesterol total ni de los triglicéridos (no se midieron lipoproteínas).

B) Beta-bloqueantes selectivos (beta1).

1.- Metoprolol.

De 7 comunicaciones sobre metoprolol en monoterapia (3 meses de tratamiento en 6 de ellas y 1 mes en una), en 4 de ellas se observó un aumento de los triglicéridos, junto a un incremento de los triglicéridos de las VLDL y una disminución del colesterol HDL en uno de esos trabajos y un aumento del colesterol VLDL en otro; de los 3 restantes, en dos de ellos (con 16 y 9 pacientes) no se observaron alteraciones lipídicas y en el otro realizado en 35 pacientes que recibieron metoprolol durante 3 meses encontraron una disminución del colesterol total y del colesterol LDL sin cambios en triglicéridos, colesterol HDL o cociente colesterol total/ colesterol HDL en dichos pacientes.

2.- Atenolol.

Los estudios existentes muestran alteraciones en lípidos y lipoproteínas similares a las descritas con beta-bloqueantes no selectivos, a excepción del colesterol HDL que, generalmente, no se modifica.

En 6 de 8 comunicaciones con atenolol se han descrito alteraciones de los lípidos séricos; en 5 de ellas se observó un aumento de los triglicéridos totales y en 2 se halló también una disminución un aumento del colesterol total. En 5 estudios se midieron lipoproteínas, hallándose una disminución del colesterol HDL junto a un aumento del colesterol contenido en las LDL y VLDL y un incremento de los triglicéridos en las VLDL y LDL. Cuando se midieron apoproteínas (en un solo trabajo) se observó un ligero aumento de la apoproteína B y una pequeña disminución de la apoproteína A.

Weiner y Rösner (1983) compararon los efectos de metoprolol y atenolol sobre las lipoproteínas séricas, no hallando alteraciones con atenolol; sin embargo, el metoprolol originó un aumento significativo de los triglicéridos y del colesterol de la VLDL y un descenso del colesterol HDL, al compararlo con atenolol.

C) Beta-bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca (ISA).

1.- Pindolol.

De 5 estudios (de 1 a 6 meses de duración) sobre el efecto de pindolol sobre lípidos y lipoproteínas séricas, solo uno mostró una influencia desfavorable con respecto a la probabilidad de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria; en este último estudio se observó un aumento de los triglicéridos totales, sin cambios en el colesterol total (las lipoproteínas no se midieron). Una comunicación sobre 16 pacientes tratados durante 3 meses, mostró una elevación del colesterol HDL y una reducción del cociente colesterol total/colesterol HDL.

Gretzer y Rössner (1986) en 11 pacientes hipertensos tratados con pindolol analizaron las lipoproteínas séricas antes y después de 2 y 16 meses de tratamiento, observando al cabo de 2 meses de tratamiento un aumento significativo de los triglicéridos totales y de las VLDL, tanto en el contenido de triglicéridos como de colesterol; sin embargo, después de 16 meses de tratamiento todos los valores lipoproteicos volvieron a niveles similares a los del pretratamiento. Las HDL no cambiaron durante el tratamiento con pindolol.

2.- Acebutolol.

Es un beta bloqueante que combina las propiedades de cardioselectividad e ISA.

En los tres estudios revisados por Ames (1986) no se observaron cambios en lípidos ni en lipoproteínas plasmáticas. Clucas y Miller (1988) han revisado 15 trabajos publicados sobre este medicamento, mostrando la mayoría de ellos pequeños descensos del colesterol total, colesterol LDL y de los triglicéridos séricos, así como una ligera elevación del colesterol HDL.

3.- Oxprenolol.

El tratamiento con oxprenolol durante 3 meses, en 53 pacientes, produjo un ligero descenso del colesterol HDL y una elevación de los triglicéridos totales y de los contenidos en las VLDL, confirmándose el aumento de los triglicéridos en otro estudio de 5 semanas de duración, aunque en este caso no hubo cambios en el colesterol HDL; se observaron tendencias similares en otra comunicación sobre 9 pacientes tratados con oxprenolol durante 4 semanas, aunque no fueron significativas por el escaso número de pacientes estudiado. Por el contrario, en 80 individuos que recibieron este medicamento se hallaron resultados contrarios: una disminución del colesterol total y del cociente colesterol total/colesterol HDL, pero hay que tener en cuenta que este estudio fue realizado en voluntarios sanos con una edad media de 26 años.

D) Medicamentos con actividad alfa y beta bloqueante.

Labetalol.

De 10 estudios publicados, 6 no comunicaron alteraciones, 2 mostraron cambios favorables con respecto al riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y 2 hallaron modificaciones desfavorables; no obstante, la mayoría de estos estudios fueron realizados con un número muy pequeño de pacientes o bién se realizaron en voluntarios sanos o el tiempo de tratamiento fue escaso o no se consiguieron reducciones de la presión arterial.

Hylander y colaboradores (1985) en 16 pacientes tratados con labetalol no encontraron cambios significativos en las concentraciones de triglicéridos y de colesterol totales ni en las diferentes lipoproteínas a los 6 meses de tratamiento tras compararlos con valores pretratamiento.

1.2.3.1.3. Bloqueantes alfa-adrenérgicos (alfa 1).

1.- Prazosín.

Es el medicamento antihipertensivo que ha originado de forma más consistente cambios más favorables en lípidos y lipoproteínas séricas con respecto al riesgo de enfermedad cardíaca coronaria; así, de 11 comunicaciones sobre prazosín en monoterapia, en 8 de ellas se observó una alteración favorable de los lípidos, manifestada en 6 de ellas por un descenso del cociente colesterol total/colesterol HDL, describiéndose en 4 estudios una disminución del colesterol total, en 3 un descenso de los triglicéridos totales y una elevación del colesterol HDL y en 2 de ellos un descenso de la suma de colesterol LDL y VLDL.

Rauffy y Jaillard (1986) compararon los efectos de prazosín y atenolol en 60 pacientes hipertensos, observándose con el prazosín un descenso del colesterol total, del colesterol contenido en las LDL y VLDL, de los triglicéridos, de la apo B y del cociente colesterol total/colesterol HDL y una elevación del colesterol HDL a expensas de la fracción HDL-2 y de la apo A-I; el atenolol originó cambios opuestos en las lipoproteínas, aunque también dió lugar a una disminución del cociente colesterol total/colesterol HDL.

Swislocki y colaboradores (1989) en 12 pacientes tratados con prazosín, observaron una disminución del colesterol y de los triglicéridos totales, así como del colesterol y los triglicéridos contenidos en las LDL y VLDL, mientras que el colesterol HDL aumentó; también se encontró un descenso de las apoproteínas A-I y B, pero, al ser mayor el descenso de esta última, originó un aumento del cociente apo A-I/apo B.

En un ensayo cruzado con prazosín y atenolol (Superko, H. R. et al., 1989) en 14 pacientes hipertensos, aquellos que recibieron prazosín mostraron una disminución significativa de las IDL, mientras que atenolol elevó dicha lipoproteína; sin embargo, en este estudio no se hallaron cambios significativos del colesterol y los triglicéridos totales ni de las restantes lipoproteínas.

En un ensayo cruzado doble ciego con prazosín y propranolol en 14 pacientes hipertensos, el prazosín originó un descenso significativo del colesterol total, del colesterol LDL y de la apo B, produciendo propranolol cambios opuestos; sin embargo, no se observaron cambios significativos del colesterol HDL ni de sus subfracciones ni de los triglicéridos contenidos en las LDL y en las VLDL ni de las apoproteínas A-I y A-II.

2.- Trimazosín y doxazosín.

De 2 comunicaciones sobre trimazosín, en una de ellas 13 pacientes recibieron este medicamento durante 10 semanas, no observándose cambios en el colesterol ni en los triglicéridos totales; en el otro estudio de 48 pacientes tratados durante 1 año, el trimazosín produjo un descenso significativo del colesterol total.

Lehtonen y colaboradores (1986) compararon los efectos de doxazosín y atenolol en 42 pacientes hipertensos, produciendo dosazoxín una disminución del colesterol total y del colesterol LDL, así como una elevación del colesterol HDL-2 y del cociente colesterol HDL/colesterol total, mientras que atenolol aumentó significativamente los niveles de colesterol VLDL y de triglicéridos.

1.2.3.1.4. Adrenérgicos centrales (alfa 2).

1.- Metildopa.

De 5 estudios con este medicamento (2 a 4 meses de tratamiento), en 3 de ellos no se observaron alteraciones en lípidos o lipoproteínas; no obstante, hay que tener en cuenta que el número de sujetos incluidos en ellos fue

muy pequeño. En los otros 2 trabajos se halló un descenso del colesterol HDL que originó, en uno de ellos, una elevación del cociente colesterol total/colesterol HDL.

Velasco y colaboradores (1985), en 20 pacientes hipertensos tratados con hidroclorotiazida, administraron prazosín a 10 de ellos y alfametildopa a otros 10, produciéndose un descenso del colesterol HDL cuando los pacientes recibieron solo el diurético, al añadir prazosín el colesterol HDL aumentó de forma significativa y al mismo tiempo se observó un descenso del colesterol total, mientras que la adición de metildopa originó también una elevación del colesterol HDL sin cambios significativos en el colesterol ni en los triglicéridos totales.

2.- Guanabenz.

Tres trabajos con este medicamento mostraron una disminución del colesterol total, observándose cuando se midieron también las lipoproteínas (en 1 trabajo) un descenso del colesterol LDL.

3.- Guanfacina.

La administración de este fármaco a 30 pacientes durante 2 años originó una disminución del colesterol total y de los triglicéridos.

4.- Clonidina.

En un estudio 16 pacientes recibieron este medicamento durante 2 meses, al cabo de los cuales se observó un descenso del colesterol total.

5.- Reserpina.

Dos comunicaciones sobre este medicamento no mostraron cambios en el colesterol total ni en los triglicéridos; no obstante, el número de pacientes incluídos en dichos estudios fue pequeño y la duración del tratamiento escasa.

1.2.3.1.5. Vasodilatadores directos.

Hidralazina y carprazidil.

La administración de hidralazina a 7 pacientes durante 4 meses originó una disminución del colesterol total. En un estudio con carprazidil, 12 pacientes recibieron este medicamento durante 4 meses; se observó un aumento del colesterol HDL, no hallándose cambios en otras lipoproteínas y mostrando la electroforesis de lipoproteínas un aumento de la migración de las alfa-lipoproteínas y una disminución de las pre-beta lipoproteínas.

1.2.3.1.6. Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina.

Captopril.
Dos comunicaciones sobre este medicamento no hallaron cambios en el colesterol total, colesterol HDL ni triglicéridos.

1.2.3.1.7. Antagonistas del calcio.

1.- Nifedipina.
En dos estudios de 6 semanas de duración no se observaron alteraciones en los lípidos ni en las lipoproteínas, evidenciándose solo un aumento de las apoproteínas A-I y A-II.

2.- Diltiazem.
La administración de este medicamento a 31 pacientes durante un período de 4 a 8 meses originó una elevación del colesterol HDL y un descenso del cociente colesterol total/colesterol HDL.

3.- Nicardipina.
Ohata y colaboradores (1984), en ratas normales tratadas con nicardipina por vía oral, observaron un descenso del colesterol total sérico, mientras que en ratas hipercolesterolémicas la administración de este medicamento

originó una elevación significativa del colesterol HDL junto a una disminución del colesterol total, mostrando la electroforesis un aumento de la HDL-2 y un descenso de migración de la LDL. En ratas normales no se inhibió la biosíntesis de colesterol y en hipercolesterolémicas no se afectó la absorción intestinal de colesterol.

4.- Verapamil.

En 12 pacientes con angina de pecho o hipertensión-taquiarritmia, la administración de verapamil originó un descenso del colesterol total sérico, a expensas de una disminución del colesterol LDL, a las 6 semanas de tratamiento, siendo más pronunciado el descenso a las 24 semanas; no se observaron cambios en el colesterol y triglicéridos de la VLDL o en el colesterol HDL, aunque existió una disminución significativa del colesterol HDL-2 y una elevación del colesterol HDL-3 (Walldius, G., 1984).

1.2.3.2. Otros medicamentos.

1.2.3.2.1. Antihistamínicos H2.

En un estudio cruzado, doble ciego, la administración de cimetidina durante 9 semanas a 12 sujetos normales y a 12 hiperglucémicos no originó alteraciones en colesterol total, triglicéridos ni diferentes lipoproteínas, tras comparar con placebo (Hoogwerf, B.J. et al., 1984).

En 5 pacientes (2 hombres y 3 mujeres) tratados con cimetidina por transtornos gastrointestinales se observó una elevación del colesterol HDL, a expensas del colesterol HDL-3, así como un aumento de la apoproteína A-I; dichos cambios comenzaron a ser significativos a las 4 semanas de tratamiento y alcanzaron su mayor magnitud a las 8 semanas (Franceschine, G. et al., 1985).

Grainger y colaboradores (1988) estudiaron los efectos de la ranitidina y de la cimetidina en 18 hombres y 15 mujeres con alteraciones gastrointestinales que recibieron estos medicamentos durante 12 semanas; la raniti-

dina no afectó a lípidos ni lipoproteínas en hombres ni en mujeres y la cimetidina, en mujeres, produjo un aumento del colesterol HDL-2 no afectándose el resto de los parámetros.

1.2.3.2.2. Benzodiacepinas.

En el "Lipid Research Clinics Prevalence Study" se determinaron los niveles de lípidos y lipoproteínas en diversas poblaciones, recogiéndose el consumo de medicamentos; se observó en los varones que consumían benzodiacepinas (diazepam, clordiazepóxido y flurazepam) niveles de colesterol HDL significativamente menores a los hallados en el grupo control; en el grupo de mujeres se apreció una tendencia similar, aunque la disminución del colesterol HDL no llegó a ser significativa; se encontró también un aumento significativo de los triglicéridos en ambos sexos, no hallándose en ninguno de ellos cambios en el colesterol total ni en el colesterol LDL (Wallace, R.B. et al., 1980).

1.2.3.2.3. Antiepilépticos.

En el "Lipid Research Clinics Prevalence Study" se observó que los varones que tomaron fenitoína presentaron unos niveles de colesterol HDL significativamente elevados al compararlos con un grupo control (Wallace, R.B. et al., 1980).

A lo largo de varios años Luoma y colaboradores (1979, 1982a, 1982b, 1985, 1989) han investigado la influencia ejercida por algunos fármacos antiepilépticos, concretamente fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, solos o administrados dos o más de ellos en forma de politerapias, sobre el metabolismo lipídico, observando como alteración más constante una elevación del colesterol HDL, que se relacionó con la capacidad inductora microsomal hepática de estos medicamentos.

1.3. OBJETIVOS.

La epilepsia es una enfermedad importante, se estima que la incidencia anual es del orden de 35 a 50 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia de 300 a 800 casos por 100.000 habitantes (Liga Francesa contra la Epilepsia, 1982); estos datos indican que, si bién se trata de una enfermedad con tendencia a la curación espontánea en muchos casos, en otros se requiere un tratamiento preventivo que se ha de administrar como mínimo varios años. Así, mientras en casos de epilepsias benignas, consideradas como aquellas en las que las crisis desaparecen por completo con la medicación, es posible conseguir una supresión del tratamiento, en casos de epilepsias refractarias, a veces, hay que tratar durante toda la vida del enfermo. A este respecto, un punto muy debatido es el tiempo que hay que esperar para realizar la maniobra de disminución o supresión del tratamiento; algunos autores consideran que en la mayoría de las epilepsias infantiles puede suspenderse el tratamiento a partir de 2 años de control completo, sin riesgo significativo de recidiva (Shinnar, S. et al., 1985); sin embargo, otros estudios demuestran que resulta preferible mantener el tratamiento antiepiléptico durante 4 o 5 años antes de intentar su supresión (Oller-Daurella, J. y Oller Ferrer-Vidal, L., 1988).

Como se ha descrito ya en apartados anteriores, las investigaciones llevadas a cabo por Luoma y cols., entre otros, han puesto de manifiesto que los medicamentos anticonvulsivantes, especialmente aquellos con capacidad inductora enzimática, de los que la fenitoína y fenobarbital han sido los más estudiados, originan una elevación de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que sería un efecto colateral beneficioso que podría contribuir a una disminución del riesgo cardiovascular (Assman, G. et al., 1989a).

Cuando se establece un tratamiento antiepiléptico es importante considerar no solo la eficacia del fármaco sobre el tipo de epilepsia que se pretende tratar, sino también las reacciones adversas a que pueda dar lugar a corto o a largo plazo. En este contexto, y dada la obligatoria cronicidad de la

medicación antiepiléptica, parecería también interesante tener en cuenta el posible efecto beneficioso de los anticomiciales sobre los lípidos plasmáticos.

Por todo lo anteriormente expuesto y ante la limitada cantidad de trabajos publicados sobre este tema, nos pareció interesante investigar la influencia de diferentes tratamientos antiepilépticos sobre el perfil de los lípidos plasmáticos, centrando el trabajo fundamentalmente sobre las siguientes áreas:

1.- Estudiar el efecto de las diferentes pautas terapéuticas sobre las concentraciones de los lípidos plasmáticos.

2.- Valorar la influencia de la edad y/o del sexo de los sujetos en las modificaciones lipídicas observadas.

3.- Evaluar la posible relación entre los efectos obtenidos y las concentraciones plasmáticas de los medicamentos, así como con la duración de la terapia.

MATERIAL Y METODOS

2.1. SELECCION DE LA CASUISTICA.

Se recogieron muestras plasmáticas de pacientes epilépticos sometidos a tratamiento anticonvulsivante, que acudieron al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Granada, para monitorización de niveles plasmáticos de su tratamiento antiepiléptico. El trabajo se realizó en el período comprendido entre Abril de 1987 y Abril de 1989 (ambos inclusive).

En el estudio se incluyeron aquellos pacientes que cumplían las siguientes condiciones:

a) Tener dos o más años de edad.

b) Llevar un mínimo de tres meses con el tratamiento actual, sin modificaciones en el fármaco y dosis prescrita, tanto si recibían mono como politerapia.

c) No recibir tratamiento concomitante por patología asociada.

Posteriormente se excluyeron los pacientes que:

a) Recibían mefobarbital, primidona, etosuximida y fenitoína en monoterapia, al observar que la casuística recogida con cada uno de estos a lo largo de un año era muy baja (inferior a 10 casos).

b) Referían no tomar regularmente la medicación a la dosis prescrita.

c) Aquellos que aún cuando tomaban regularmente el fármaco, los niveles plasmáticos eran claramente subterapéuticos; considerando como límites aceptables para el estudio los siguientes:

-ácido valproico: 20 mg/l.
-fenobarbital: 5 mg/l.
-carbamacepina: 4 mg/l.
-fenitoína: 5 mg/l.

A todos los pacientes se les extrajo una muestra de sangre basal, en ayunas y previa a la ingesta matutina del medicamento; en aquellos que recibían ácido valproico se les extrajo una segunda muestra a las tres horas de la ingesta del fármaco, utilizándose el valor medio de las concentraciones plasmáticas obtenidas tras ambas determinaciones; ello se justifica por

las siguientes razones: 1) por la vida media corta de esta sustancia y 2) por la rápida absorción tras administración en solución y la lenta e irregular absorción de las grageas de recubrimiento entérico, que origina en ambos casos amplias fluctuaciones en los niveles plasmáticos.

Las muestras sanguíneas se recogieron en tubos sin anticoagulante y el suero se separó por centrifugación, procediéndose inmediatamente a la cuantificación de los niveles de antiepilépticos. Esta se llevó a cabo mediante ensayo inmunoenzimático, utilizando los sistemas EMIT de Syva y TDX de Abbot.

2.2. PARAMETROS VALORADOS.

En un principio, dado que se trataba fundamentalmente de ver las modificaciones de las lipoproteinas de alta densidad de colesterol (colesterol HDL), se determinaron unicamente las concentraciones de colesterol total y colesterol HDL; posteriormente y debido a los resultados obtenidos hasta aquel momento, se incluyó también la determinación de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos.

También se intentaron medir las concentraciones plasmáticas de apolipoproteinas A y B; no obstante, al no ser una técnica de utilización rutinaria en este hospital, no pudo realizarse en la totalidad de los enfermos sino en una fracción de los mismos. Las muestras sanguíneas destinadas a determinación de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos se enviaron inmediatamente al Servicio de Bioquímica para proceder a su análisis, ya que los lípidos plasmáticos sufren alteraciones si son congelados y/o almacenados largos períodos de tiempo; las destinadas a determinación de apolipoproteinas se almacenaron a -20ºC y posteriormente se enviaron en grupos al laboratorio para ser analizadas.

El colesterol total y los triglicéridos plasmáticos se determinaron por un método enzimático colorimétrico realizado en un autoanalizador de modelo

Hitachi 704 de la casa Boehringer Manheim, utilizando reactivos de la misma casa.

Las concentraciones de lipoproteinas de alta densidad se midieron en el sobrenadante obtenido después de precipitar las lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL), usando reactivos de ácido fosfotúngstico y cloruro magnésico. Los niveles de colesterol contenido en las HDL se obtuvieron por un procedimiento similar al del colesterol total.

En aquellos enfermos en los que se había determinado tanto el colesterol total como el colesterol HDL y los triglicéridos, se calculó el nivel de colesterol LDL utilizando la fórmula de Friedewald y cols. (1972):
a) Se obtiene la fracción de colesterol contenido en las lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) que, siempre y cuando la cifra de triglicéridos sea menor de 400 g/dl, se estima como un 0.2 % de ésta.
b) Al colesterol total se resta el colesterol contenido en las lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) y en las de alta densidad (HDL).

Las apolipoproteinas A y B se midieron por un método de inmunodifusión radial, siguiendo la técnica de Mancini modificada y utilizando placas de M. Partigen.

2.3. VALORACION DE LOS RESULTADOS.

Una vez recogida la casuística, para comparar los datos obtenidos en los enfermos epilépticos, se recogió una muestra de sujetos controles homogéneos en cuanto a edad y sexo, entre los que se incluían: sujetos sanos voluntarios y sujetos que acudieron a este hospital por alguna patología aguda banal y no recibieran ningún medicamento. Aquellos sujetos en los que casualmente se detectaron hiperlipidemias fueron eventualmente excluídos.

La comparación entre los datos obtenidos de los pacientes epilépticos y los controles se llevó a cabo tanto globalmente como tras subdividir la casuística en función del tipo de tratamiento, la edad y el sexo de los sujetos.

4. ANALISIS ESTADISTICOS UTILIZADOS.

En principio se dudó si aplicar estadística paramétrica o no paramétrica, analizándose los datos por ambos métodos. Finalmente se decidió aplicar tests no paramétricos por las siguientes razones:

1. Algunas de nuestras variables no seguían una distribución normal; este fue, por ejemplo, el caso de la edad ya que, al ser la epilepsia una enfermedad de prevalencia fundamentalmente infantil, una gran parte de nuestra casuística estaba constituida por niños.

2. Algunos de los parámetros valorados, tales como la razón colesterol total/colesterol HDL y el colesterol HDL, oscilaban dentro de rangos muy limitados lo que, unido al hecho de ser variables discretas, podía limitar la efectividad de la estadística paramétrica.

Cabe destacar, no obstante, que las significatividades obtenidas tanto al utilizar técnicas paramétricas como no paramétricas fueron muy similares, observándose solo pequeñas diferencias en el grado de significatividad de algunos parámetros.

Los tests utilizados fueron los siguientes:

a) La comparación de los diferentes grupos en función de las variables tipo de tratamiento, edad y sexo, se establecieron siempre frente al grupo control y no entre los grupos experimentales entre sí, de ahí que se utilizara el test de Wilcoxon para muestras no apareadas.

b) En los casos en los que se establecieron comparaciones entre grupos múltiples, como se hizo al valorar las variables duración del tratamiento y nivel del fármaco, se recurrió al test de Kruskal-Wallis.

Finalmente, cuando se establecieron correlaciones entre los diferentes parámetros valorados, como colesterol total frente a colesterol LDL o colesterol HDL, se realizó un análisis de regresión lineal y la t de Student necesaria para calcular la significatividad de la correlación, se obtuvo aplicando la siguiente fórmula: $texp = \sqrt{(n-2).r^2/1-r^2}$. El estudio de las correlaciones se realizó exclusivamente en el subgrupo de epilépticos en el que se había determinado el perfil lipídico completo.

RESULTADOS

3.1. ASPECTOS GENERALES.

En el período de tiempo comprendido entre Abril de 1987 y Abril de 1989, se recogieron los datos procedentes de 385 individuos; de estos, 75 sujetos sanos constituyeron el grupo control y 310 eran pacientes epilépticos, de los que 132 recibían ácido valproico, 58 carbamazepina, 40 fenobarbital y 80 más de un anticomicial simultaneamente. La relación de politerapias prescritas se expone en la tabla VI; puede observarse que la mayoría de los pacientes recibían dos fármacos, siendo escasa la proporción de los mismos que tomaba tres o más antiepilépticos. Los fármacos que con más frecuencia entraron a formar parte de las politerapias fueron: fenobarbital (n=49), ácido valproico (n=45), carbamazepina (n=34) y fenitoína (n=30); los niños recibían mayoritariamente tratamientos que incluían ácido valproico y/o fenobarbital (61% de las politerapias en este grupo de edad), mientras que entre los adultos predominaba la administración de fenobarbital, fenitoína y/o carbamazepina (77% de las politerapias en este grupo de edad).

Tal y como se expresó en el apartado de Material y Métodos, a todos los individuos se les determinó el colesterol total y el colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL), calculándose el cociente de ambos valores (CT/HDL-C). Del total de sujetos, en 270 casos (60 controles y 207 epilépticos) se pudieron determinar las apolipoproteínas A y B; dentro de este subgrupo, 93 pacientes recibían ácido valproico, 42 carbamazepina, 28 fenobarbital y 44 politerapia. Las cifras de triglicéridos totales, que permitieron calcular el colesterol contenido en las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (colesterol LDL y colesterol VLDL), se obtuvieron en 198 individuos (75 controles y 123 epilépticos), de los que 48 tomaban ácido valproico, 36 carbamazepina, 19 fenobarbital y 20 politerapia.

Las edades de los enfermos oscilaron entre 2 y 74 años (media ± s.d.:16.9± 14.1) y la de los sujetos del grupo control entre 2 y 58 años (media ± s.d.: 17.6 ± 14.5), no apreciándose diferencias significativas entre ambos grupos a este respecto. La distribución de la casuística por grupos de edad se muestra en las figuras 1 y 2.

La media de los niveles plasmáticos de antiepilépticos y la duración media del tratamiento se muestra en las tablas VII y VIIIa y b; como puede apreciarse, la mayor parte de los niveles se encontraban dentro de sus rangos terapeúticos respectivos, siendo la duración media de la terapia de unos dos años para el ácido valproico y la carbamazepina y de unos cuatro años para el fenobarbital y las politerapias.

Las cifras plasmáticas de lípidos varían notablemente en los distintos paises, ya que se encuentran notablemente influidos por el estilo de vida imperante ,como los factores dietéticos, el ejercicio, etc.(Shaper, A.G. and Jones, K.W., 1959; Lewis, B. et al,1974; Walker, A.R.P. and Walker, B.F., 1978; Stanler, J., 1978). En la mayoría de los paises occidentales las tasas plasmáticas de colesterol total tienden a ascender progresivamente a partir de la pubertad hasta aproximadamente la sexta década de la vida, en la que tienden a estabilizarse o incluso a disminuir ligeramente, en tanto que los niveles de colesterol HDL siguen un patrón diferente en los varones y hembras en función de la edad, produciéndose en varones un descenso durante la pubertad y adolescencia y un aumento entre los 55 y 60 años de edad, siguiendo en hembras un incremento lineal pequeño durante la vida hasta aproximadamente los 60 años (Lewis, B. et al, 1974; Heiss, G. et al, 1980; Masdeu, S. et al, 1981; Willians, P. et al, 1979). Por estos motivos se decidió dividir la casuística en dos grupos de edad: niños (menores de 15 años) y adultos (igual o mayor a 15 años). Esta subdivisión se realizó considerando que podían establecerse los 14 años como límite general de la etapa prepuberal. Por otra parte, dado que las cifras de colesterol total experimentan una caída entre los 10 y 15 años aproximadamente y un ascenso progresivo entre los 15 y 20 años, hasta alcanzar los niveles previos (Lauer, R.M. et al, 1988), en nuestro reparto las diferencias quedarían distribuídas por igual en ambos grupos al hallarse el punto de inflexión de la curva entre los 14 y 16 años. En las tablas IX, X y XI se muestra la distribución de los enfermos en función del fármaco administrado y de la edad.

Es un hecho conocido que el sexo influye también sobre el metabolismo lipídico (Heiss, G. et al, 1980; Kirkland, R.T. et al, 1987; Connor, S.L. et al.,

1982). Las cifras de colesterol total y colesterol LDL son inferiores y las de colesterol HDL más elevadas en las mujeres premenopáusicas que en los varones, produciéndose después de la menopausia una inversión de dichos parámetros en las mujeres. De aquí que también se distribuyera nuestra muestra en función del sexo de los sujetos, si bién se supuso que no se apreciarían diferencias relevantes considerando que la mayor parte de la casuística estaba compuesta por niños. En la tabla XII se presenta la distribución de la muestra en función del sexo; como puede apreciarse, la proporción de hembras y de varones en cada grupo fue muy similar, oscilando alrededor del 50% en todos ellos.

3.2. COMPARACION ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS SUJETOS EPILEPTICOS.

Inicialmente se estableció una comparación para todos los parámetros estudiados entre controles y epilépticos, que se refleja en la tabla XIII. Como puede verse, el colesterol HDL fue sustancialmente más alto en el grupo de epilépticos, de forma que el cociente CT/HDL-C fue más bajo en dicho grupo. Por otra parte, y a pesar de que la casuística estudiada era inferior en número, también se encontraron diferencias significativas para el colesterol LDL que fue notablemente inferior en los epilépticos. En cuanto a las apolipoproteínas, solo se encontraron diferencias para la apoproteina A que se hallaba más elevada en los epilépticos que en los controles, llegando a alcanzar una elevada significatividad estadística.

En la tabla XIV se exponen los coeficientes de correlación y las significatividades correspondientes a los mismos de aquellas parejas de parámetros para los que se realizó un análisis de regresión lineal; como puede observarse, tanto en controles como en epilépticos hubo una buena correlación entre colesterol total y colesterol LDL (figs. 3 y 4), colesterol HDL y apoproteína A (figs. 5 y 6), colesterol LDL y apoproteína B (figs. 7 y 8), colesterol HDL y triglicéridos (figs. 9 y 10), que fue positiva en los tres primeros casos y negativa en el último. El colesterol total con el colesterol HDL (figs. 11 y 12) alcanzó una correlación baja, aunque en epilépticos

llegó a ser estadísticamente significativa. No se detectó ninguna correlación al relacionar colesterol LDL y HDL (figs. 13 y 14) ni al relacionar las apoproteínas A y B (figs. 15 y 16).

Por otra parte, se quiso saber si estas diferencias estaban influídas por la edad y/o el sexo de los sujetos. En lo que se refiere a la edad, pudo observarse que las diferencias detectadas entre los epilépticos y controles se encontraban fundamentalmente en el grupo de los niños (tabla XV) en el que, además de confirmarse los datos obtenidos en la casuística global, se apreció un descenso significativo en las cifras de colesterol total de los epilépticos frente a los controles y una tendencia hacia la disminución de la apoproteína B que no llegó a ser significativa. Por el contrario, en el grupo de adultos (tabla XVI) las tasas de colesterol total de los sujetos epilépticos eran superiores a las del grupo control, por lo que no se detectaron diferencias apreciables entre ambos grupos para el parámetro CT/HDL-C; asimismo, desaparecieron las diferencias observadas en la casuística global en relación al colesterol LDL y se observó un marcado aumento de la apoproteína B que, unido a la ligera diferencia observada en niños, explicaría que en la casuística total la media de ambos grupos fuera prácticamente idéntica.

En lo que se refiere a los análisis de regresión realizados en función de la edad, los datos se exponen en la tabla XVII. En todos los grupos establecidos se apreció un buén grado de correlación para colesterol total y colesterol LDL (figs. 17 a 20), colesterol HDL y apoproteína A (figs. 21 a 24) y para colesterol LDL y apoproteína B (figs. 25 a 28), siendo ésta baja o nula para los restantes grupos de parámetros.

Cuando los distintos parámetros estudiados se subdividieron en función del sexo (tabla XVIII, a y b), pudo apreciarse en las mujeres epilépticas un aumento significativo del colesterol HDL y de la apoproteina A en relación al grupo control, lo que se tradujo también en un descenso relevante de la razón CT/HDL-C. Los varones epilépticos mostraron también unas cifras de apoproteina A significativamente superiores a las de su grupo control, sin que se observara en este caso ninguna variación en las

cifras de colesterol HDL; en este subgrupo se detectó un moderado incremento de los triglicéridos totales que se reflejó en las cifras de colesterol VLDL.

Los datos de los análisis de regresión realizados en función del sexo se muestran en la tabla XIX; como puede observarse, se mantuvo una marcada correlación entre colesterol total y colesterol LDL (figs. 29 a 32) en todos los grupos establecidos. Siguió existiendo una buena relación entre colesterol HDL y apoproteína A (figs. 33 a 36) en todos los grupos excepto en el de mujeres controles que fue escasa y no significativa; también persistió una buena correlación entre colesterol LDL y apoproteína B (figs. 37 a 40), aunque en el grupo de controles varones no llegó a ser significativa. En el caso de la relación colesterol HDL y triglicéridos (figs. 41 a 44) se mantuvo la relación inversa que, unicamente no llegó a ser significativa en el grupo de epilépticos varones.

3.3. COMPARACION DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO FRENTE A GRUPO CONTROL.

3.3.1. Datos globales.

Puesto que, tanto examinando de forma global la población total estudiada como subdividiéndola en función de la edad y el sexo de los sujetos se detectaron diferencias significativas entre los pacientes epilépticos y los sujetos sanos, se clasificó a los enfermos en función del tratamiento antiepiléptico recibido. En la tabla XX y figs. 45 a 47 se muestran los datos obtenidos en todos los individuos correspondientes al colesterol total, colesterol HDL y razón CT/HDL-C; como puede observarse, el colesterol total era marcadamente más bajo en los sujetos tratados con ácido valproico que en los controles, en tanto que se hallaba moderadamente más elevado en aquellos que recibían fenobarbital o politerapia. En lo que se refiere al colesterol HDL, los sujetos tratados con carbamazepina mostraron cifras sustancialmente más elevadas que los controles; dicha elevación se observó

también en los grupos tratados con fenobarbital y politerapia aunque las diferencias fueron menos significativas. De ahí que, al examinar la razón CT/HDL-C unicamente se apreciaron diferencias ostensibles en los pacientes tratados con ácido valproico (debido al descenso del colesterol total) y en los que recibían carbamazepina (debido al aumento del colesterol HDL).

En la tabla XXI y fig. 48 se exponen los datos de aquellos sujetos en los que se pudieron determinar los triglicéridos y, en consecuencia, las tres fracciones del colesterol. Con respecto al ácido valproico, pudo observarse que la disminución del colesterol total obtenida con dicho fármaco era debida a una importante reducción del colesterol LDL, en tanto que con carbamazepina se apreciaba un marcado aumento del colesterol HDL sin grandes repercusiones en las cifras de colesterol total que solo mostraron una leve tendencia hacia la elevación; también se vió con carbamazepina un ligero aumento de los triglicéridos totales y del colesterol VLDL. Con fenobarbital, al ser menor la casuística, desaparecieron las marcadas diferencias detectadas en la casuística total. En el grupo tratado con politerapia, por el contrario, persistió el aumento del colesterol total a expensas fundamentalmente del colesterol VLDL, aunque también del colesterol HDL y colesterol LDL; asimismo se observó con este tratamiento un marcado incremento de los triglicéridos totales.

En el grupo de epilépticos a los que se les determinaron las apoproteínas A y B se pudo observar, tal y como se muestra en la tabla XXII y figs. 49 y 50, un aumento sustancial de las cifras de apoproteína A, que alcanzó gran significatividad estadística para todos los tipos de tratamiento. La apoproteina B, por el contrario, solo mostró diferencias para el grupo tratado con ácido valproico, en el que se apreció una marcada disminución de este parámetro, y para el tratado con politerapia, en el que se vió una importante elevación de dicha apoproteina.

En la tabla XXIII se muestran las distintas correlaciones establecidas en función del tratamiento antiepiléptico recibido. Como puede apreciarse, existió una correlación positiva entre colesterol total y colesterol LDL

(figs. 51 a 54) y entre colesterol HDL y apoproteína A (figs. 55 a 58) para todos los grupos de tratamiento. La relación entre colesterol LDL y apoproteína B fue muy buena en los sujetos tratados con ácido valproico (fig. 59) y carbamazepina (fig. 60), no siendo ésta evidente en los que recibieron fenobarbital o politerapias; por el contrario, al considerar colesterol HDL y triglicéridos se observó una buena correlación en los tratados con fenobarbital (fig. 61) o politerapia (fig. 62) que, no existió ni para el ácido valproico ni para la carbamazepina. Al valorar colesterol total y colesterol HDL por un lado y apoproteínas A y B por otro, solo se encontró relación significativa en los que recibieron ácido valproico (figs. 63 y 64).

3.3.2. Influencia de la edad.

Al comparar los parámetros estudiados por edades, en los niños (tablas XXIV y XXV y figs. 65 a 68) se mantenían las diferencias halladas en la casuística total en cuanto al ácido valproico y carbamazepina, pero no las que se veían con fenobarbital y politerapia. Persistió la bajada del colesterol total con ácido valproico a expensas de la disminución del colesterol LDL que conducía a una disminución del cociente CT/HDL-C. En el grupo tratado con carbamazepina se mantuvo una marcada elevación del colesterol HDL, sin diferencias en el colesterol total persistiendo, por tanto, el descenso del cociente CT/HDL-C; la elevación de la fracción colesterol VLDL apreciada en la casuística global no llegó a verse en niños, aunque se observó una cifra media más elevada que en el grupo control. Entre los que recibían fenobarbital persistió la elevación del colesterol HDL pero, al no hallarse diferencias para el colesterol total, la razón CT/HDL-C disminuyó, en contraste con la casuística total en que ésta no se modificaba; asimismo se observó una disminución del colesterol LDL y un aumento del colesterol VLDL. De forma similar, en los tratados con politerapia los resultados hallados discreparon de los obtenidos en la casuística global, no hallándose elevación ni del colesterol total ni del colesterol HDL, manteniéndose unicamente la elevación del colesterol VLDL.

En cuanto a las apoproteinas en niños (tabla XXVI y figs. 69 y 70) se pudo observar un ligero aumento de las cifras de apoproteina A en todos los grupos de tratamiento, aunque solo llegó a ser significativo para el fenobarbital; por otro lado, se mantuvo la disminución de la apoproteina B con ácido valproico, sin observarse diferencias para ésta en el resto de los grupos de tratamiento.

En las tablas XXVII, XXVIII y XXIX y figs. 65 a 70 se exponen los datos de los sujetos adultos. En el grupo tratado con ácido valproico pudo observarse una tendencia a disminuir el colesterol total y el colesterol LDL, pero estos cambios al contrario que en el grupo de niños fueron poco acusados, no llegando a alcanzar significatividad estadística. En el grupo de la carbamazepina, se mantuvieron las diferencias halladas en el total de epilépticos, aunque menos acentuadas (elevación del colesterol HDL y disminución de la razón CT/HDL-C). En el grupo tratado con politerapia persistió la elevación del colesterol total y del colesterol HDL y se mantuvo una tendencia a aumentar del colesterol LDL; sin embargo, tanto los triglicéridos totales como el colesterol VLDL no mostraron diferencias con respecto a los controles, a diferencia de la casuística total. En los que recibieron fenobarbital, al contrario de lo que sucedió en los niños, se mantuvo el aumento del colesterol total que fue mucho más marcado que en la casuística global, a expensas de un notable aumento del colesterol LDL, no observándose diferencias para el colesterol HDL, con lo que la razón CT/HDL-C aumentó marcadamente aunque sin llegar a alcanzar significatividad estadística.

Analizando las apolipoproteinas en adultos se pudo observar un aumento de la apoproteina A que fue significativo para todos los tipos de tratamiento excepto para el fenobarbital; estos resultados junto a los obtenidos en niños, en los que la elevación de la apoproteina A unicamente fue significativa con fenobarbital, explicaron el aumento de esta apoproteina observado en el total de epilépticos para todos los grupos de tratamiento. En lo que respecta a la apoproteina B, se mantuvo la elevación en los tratados con politerapia, observada en la casuística total, apreciándose también un aumento significativo de la misma con fenobarbital.

3.3.3. Influencia del sexo.

En las tablas XXX a XXXV y figs. 71 a 76 se exponen los datos de los sujetos distribuidos en función del sexo; como puede apreciarse, los parámetros correspondientes a los sujetos control fueron prácticamente idénticos en ambos sexos.

Al valorar los parámetros estudiados en mujeres (tablas XXX, XXXI y XXXII), se hallaron practicamente las mismas diferencias que en la casuística total con pequeñas variaciones en el grado de significatividad de algunos parámetros que condujeron a una disminución del cociente CT/HDL-C en las pacientes tratadas con fenobarbital y politerapia, debido a una mayor elevación del colesterol HDL en ambos grupos que no se observó en la casuística global. Por el contrario, desaparecieron las diferencias detectadas con carbamazepina y politerapia en los triglicéridos y colesterol VLDL y no se mantuvo la disminución de la apoproteina B en el grupo tratado con ácido valproico.

Al considerar el grupo de hombres (tablas XXXIII, XXXIV y XXXV), se mantuvieron las diferencias observadas en la casuística global en cuanto al ácido valproico y la carbamazepina se refiere, para todos los parámetros valorados, perdiéndose las halladas con fenobarbital y politerapia en cuanto al colesterol total y colesterol HDL, aunque se mantuvieron para el resto de los parámetros con ambos tratamientos.

3.3.4. Comparación por grupos de edad y sexo.

Tal y como se ha mostrado en los apartados 3.3.2. y 3.3.3 de este capítulo, hubo diferencias en el metabolismo lipídico al estudiar por separado tanto la influencia de la edad como del sexo de los sujetos; por este motivo intentamos ver donde se distribuían dichas diferencias al analizar los datos valorando conjuntamente la influencia de ambos factores. Con este objetivo se dividió la casuística en cuatro grupos, en función de la edad y sexo de los individuos: niñas, niños, mujeres y hombres, estableciéndose

al respecto los mismos límites de edad (15 años) que en los datos anteriores. Dado que el subdividir la casuística en función del fármaco prescrito, sexo y edad, reducía sustancialmente el número de sujetos valorables en este grupo, en este apartado se incluyeron unicamente el colesterol total, colesterol HDL y razón CT/HDL-C, ya que fueron los únicos parámetros que se midieron en la totalidad de los sujetos, no incluyéndose los triglicéridos, restantes subfracciones de colesterol ni las apolipoproteinas; los datos obtenidos se muestran en las tablas XXXVI, XXXVII, XXXVIII y XXXIX.

Tal y como puede apreciarse en las tablas XXXVI y XXXVII tanto en niños como en niñas se mantuvieron las diferencias halladas con ácido valproico y carbamazepina en el grupo total de individuos de esta edad, persistiendo el descenso del colesterol total y de la razón CT/HDL-C con ácido valproico y la elevación del colesterol HDL junto al descenso del cociente CT/HDL-C con carbamazepina; sin embargo, tanto el aumento del colesterol HDL como la disminución de la razón CT/HDL-C observada previamente con fenobarbital, solo fueron significativos en las niñas. En el grupo de politerapia, al igual que en el total de esta edad, no se observaron diferencias ni en niñas ni en niños, pero se vió una importante elevación del colesterol HDL que condujo a una disminución del cociente CT/HDL-C muy próximas a la significatividad en las niñas.

Los datos de mujeres y hombres se muestran en las tablas XXXVIII y XXXIX; como puede apreciarse, fue en el grupo de hombres donde se mantuvieron las diferencias halladas en el total de individuos de esta edad, tanto para el ácido valproico como para la carbamazepina y fenobarbital; en tanto que en las mujeres unicamente persistieron las modificaciones apreciadas con la politerapia.

3.3.5. Influencia de la dosis del fármaco y de la duración del tratamiento.

Con el fin de valorar si los resultados obtenidos con los distintos fármacos en los diferentes grupos de terapias se hallaban influídos por la dosis de

los mismos y/o por la duración del tratamiento, se valoraron ambos parámetros tal y como se expone en las tablas [illegible] y b y XLI.

En lo que respecta a la duración del tratamiento (tabla XL, a y b) solo se apreciaron diferencias para el grupo de carbamazepina en aquellos que recibieron el tratamiento durante más de tres años; resultados similares se observaron para los niveles (tabla XLI), no hallándose diferencias para el resto de los tratamientos estudiados. No obstante, hay que destacar que tanto el grupo constituido por sujetos tratados con carbamazepina durante más de tres años como el formado por epilépticos con niveles de carbamazepina mayores a 8 mg/l presentaron una edad media muy superior a la del resto de los grupos.

Abreviaturas de los grupos terapéuticos en las figuras y en las tablas:

BDZ: benzodiacepinas

CBZ: carbamazepina

DPH: fenitoina

ETX: etosuximida

PB : fenobarbital

PT : politerapias

VPA: ácido valproico

Grados de significatividad utilizados en las tablas:

a: $0.05 \leqslant P > 0.01$

b: $0.01 \leqslant P > 0.001$

c: $0.001 \leqslant P > 0.0001$

d: $P \leqslant 0.0001$

n.s.: no significativo

n.s.*: próximo a la significatividad ($0.09 < P > 0.05$)

TABLA VI: Relación de politerapias prescritas en función de la edad

	NIÑOS (n = 33)	ADULTOS (n = 47)
VPA + PB :	10	5
VPA + BDZ*:	7	2
VPA + ETX :	3	1
VPA + CBZ :	2	3
CBZ + PB :	2	5
CBZ + BDZ*:	2	1
PB + BDZ* :	1	1
CBZ + DPH :	-	7
VPA + DPH	-	1
PB + DPH	-	7
VPA + PB + DPH :	2	3
VPA + PB + BDZ* :	1	1
VPA + DPH + BDZ*:	1	-
VPA + CBZ + BDZ*:	1	-
CBZ + PB + BDZ* :	-	2
CBZ + PB + DPH :	-	7
VPA + CBZ + PB + DPH:	1	1

*: La BDZ en todos los casos fue clonazepam, excepto en dos que fue clobazam

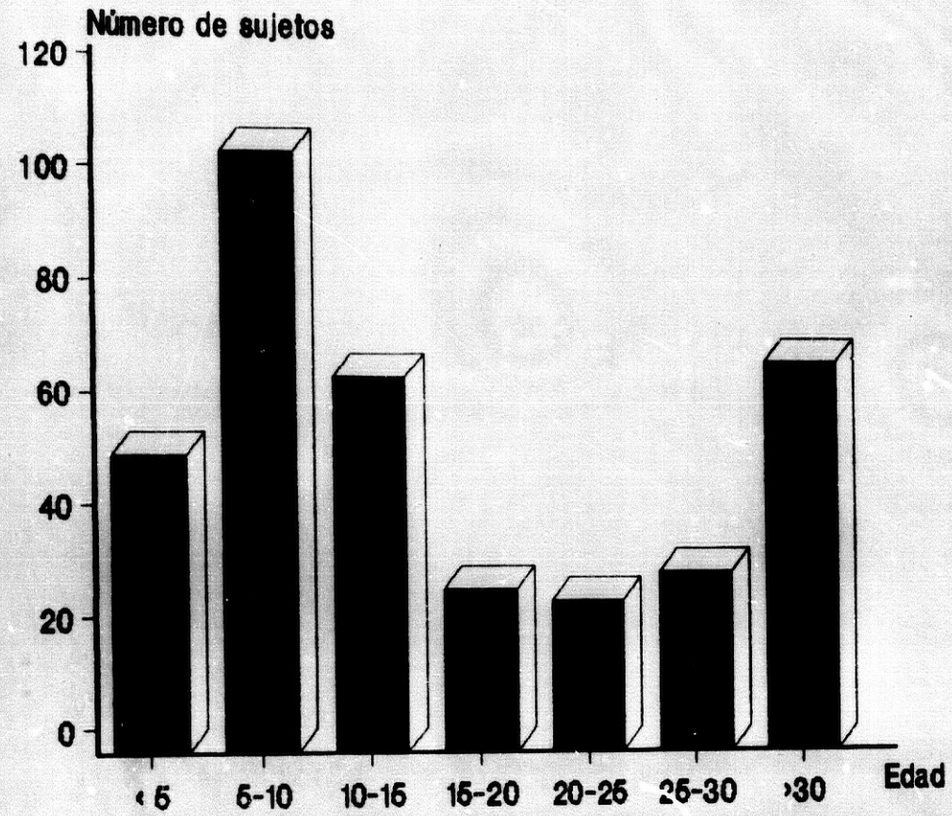


Fig. 1. Casuística total por grupos de edad.

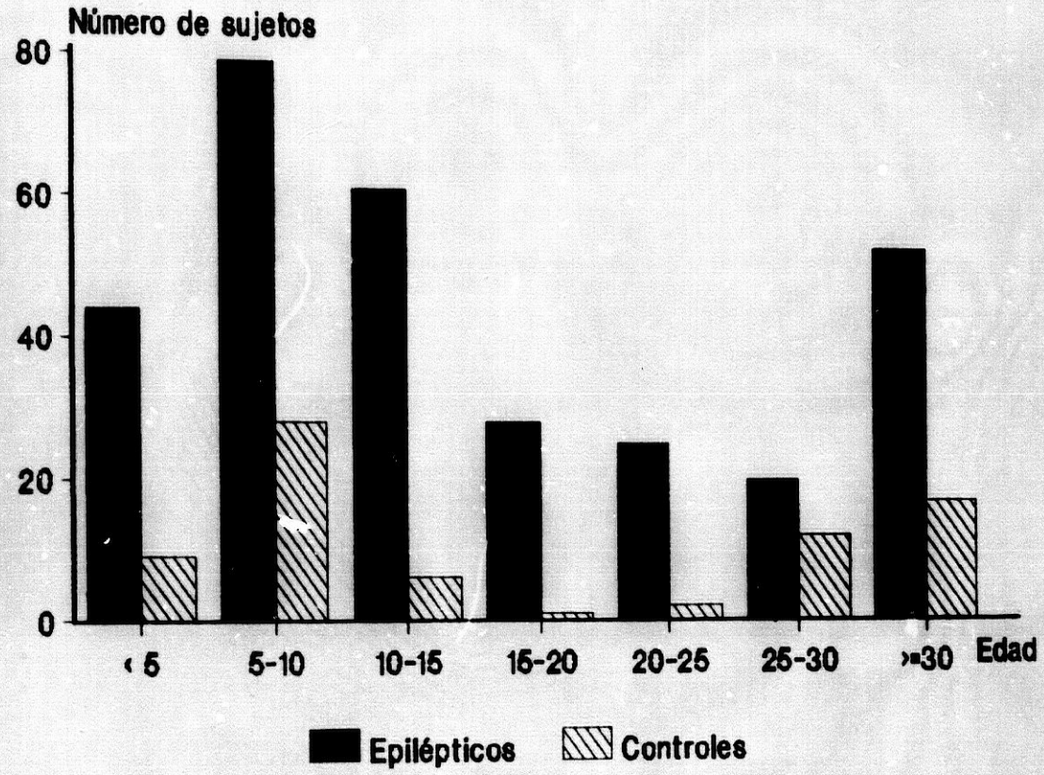


Fig. 2. Epilépticos y controles por grupos de edad.

TABLA VII: Nivel plasmático y duración del tratamiento en los distintos grupos estudiados

	FARMACOS			
	VPA (n = 132)	CBZ (n = 58)	PB (n = 40)	PT (n = 80)
NIVEL:	(22.0 - 125.5) 70.9 ± 21.0	(4.0 - 14.7) 7.8 ± 2	(5.0 - 33.0) 19.1 ± 6.2	- -
DURACION:	(2 - 108) 21.4 ± 19.3	(2 - 96) 21.4 ± 21.6	(3 - 216) 42.3 ± 42.2	(3 - 360) 48.1 ± 50.6

TABLA VIII a y b: Nivel plasmático y duración del tratamiento en los distintos grupos estudiados en función de la edad

	FARMACOS			
	VPA	CBZ	PB	PT
a: NIÑOS				
	(22.0 - 125.5)	(5.2 - 10.4)	(9.3 - 33.0)	-
NIVEL:	72.4 ± 20.7	7.3 ± 1.4	18.3 ± 4.8	-
	(n = 96)	(n = 28)	(n = 27)	
	(2 - 72)	(3 - 36)	(3 - 108)	(4 - 120)
DURACION:	18.2 ± 15.7	12.8 ± 8.5	35.2 ± 26.1	32.1 ± 29.5
	(n = 96)	(n = 28)	(n = 27)	(n = 33)
b: ADULTOS				
	(24.0 - 106.8)	(4.0 - 14.7)	(5.0 - 33.0)	-
NIVEL:	66.9 ± 21.7	8.4 ± 2.3	20.7 ± 8.4	-
	(n = 36)	(n = 30)	(n = 13)	
	(3 - 108)	(2 - 96)	(4 - 216)	(3 - 360)
DURACION	29.9 ± 25.0	29.4 ± 26.6	57.1 ± 62.3	55.1 ± 60.6
	(n = 36)	(n = 30)	(n = 13)	(n = 47)

TABLA IX: Edad, sexo y número de sujetos de los distintos grupos estudiados

	CRL (n = 75)	VPA (n = 132)	CBZ (n = 58)	PB (n = 40)	PT (n = 80)
EDAD:	(2 - 58)	(2 - 57)	(2.5 - 74)	(2 - 53)	(2 - 70)
	17.6 ± 14.6	12.6 ± 11.1	20.0 ± 14.4	14.4 ± 12.6	22.7 ± 16.3
H/V:	37/38	66/66	30/28	19/21	42/38

TABLA X: Edad, sexo y número de sujetos de los distintos grupos estudiados en niños

	CRL (n = 43)	VPA (n = 96)	CBZ (n = 28)	PB (n = 27)	PT (n = 33)
EDAD:	(2 - 14)	(2 - 14)	(2.5 - 14)	(2 - 12)	(2 - 13)
	6.6 ± 2.8	7.1 ± 3.2	10.1 ± 2.3	7.1 ± 3.4	7.9 ± 3.4
H/V:	21/22	43/53	16/12	13/14	13/20

TABLA XI: Edad, sexo y número de sujetos de los distintos grupos estudiados en adultos

	CRL (n = 32)	VPA (n = 36)	CBZ (n = 30)	PB (n = 13)	PT (n = 47)
EDAD:	(15 - 58)	(15 - 57)	(15 - 74)	(15 - 53)	(15 - 70)
	32.3 ± 10.2	27.5 ± 11.0	29.3 ± 14.9	29.7 ± 10.8	33.0 ± 13.6
H/V:	16/16	23/13	14/16	6/7	29/18

TABLA XII: Edad y número de sujetos distribuidos en función del sexo y de la terapia prescrita

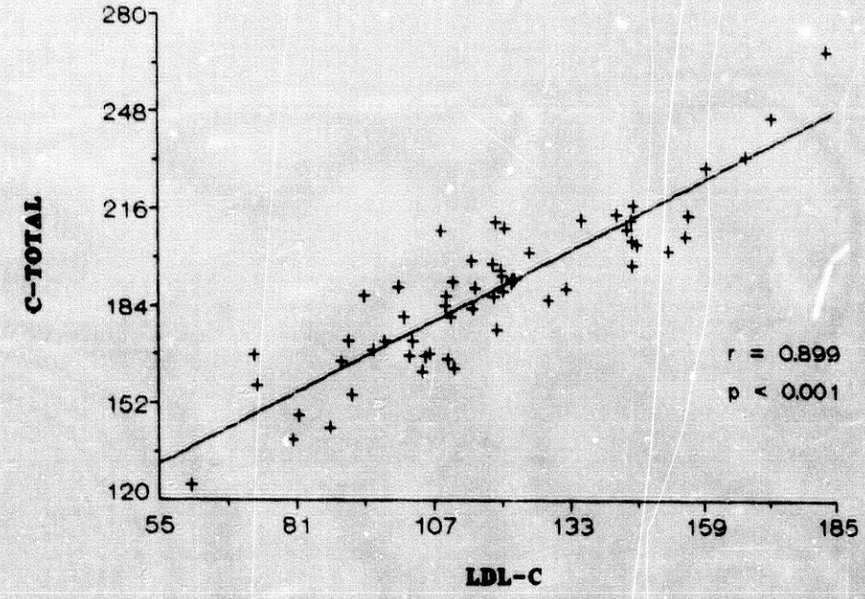
	CRL	VPA	CBZ	PB	PT
	(2 - 58)	(2 -57)	(2.5 - 74)	(2.3 - 44)	(2 - 70)
MUJERES:	18.6 ± 16.3	14.4 ± 12.1	18:4 ± 13.7	13.9 ± 11.0	24.6 ± 16.0
N =	(37)	(66)	(30)	(19)	(42)
	(2 - 48)	(2 - 56)	(6 - 60)	(2 - 53)	(2 - 57)
HOMBRES:	16.6 ± 12.8	10.9 ± 9.8	21.8 ± 15.2	14.9 ± 14.2	20.6 ± 16.6
N =	(38)	(66)	(28)	(21)	(38)

TABLA XIII: Comparación de CT, TG, colesterol unido a lipoproteinas, indice aterogénico del suero y apoproteinas A y B de controles y epilépticos

	CT	HDL-C	CT/HDL-C	TG	LDL-C	VLDL-C	Apo A	Apo B
	(125 - 272)	(32 - 83)	(2.16 - 5.41)	(32 - 315)	(61 - 184)	(6.4 - 63.0)	(134 - 365)	(53 - 125)
CONTROLES:	187 ± 26	56 ± 12	3.48 ± 0.82	85 ± 50	114 ± 25	16.9 ± 9.9	224 ± 46	88 ± 18
N =	(75)	(75)	(75)	(75)	(75)	(75)	(60)	(60)
	(113 - 323)	(29 - 93)	(1.54 - 8.1)	(34 - 292)	(46 - 194)	(6.8 - 58.4)	(115 - 392)	(30 - 203)
EPILEPTICOS:	188 ± 35.4	61 ± 14	3.22 ± 0.89	90 ± 41	110 ± 30	18.1 ± 8.3	247 ± 47	89 ± 30
N =	(310)	(310)	(310)	(123)	(123)	(123)	(207)	(207)
P =	n.s.	0.001	0.0004	n.s.*	0.03	n.s.*	0.0004	n.s.

TABLA XIV: Coeficientes de correlación de lipidos, fracciones lipoproteicas y apoproteinas plasmáticas en controles y en epilépticos

	CRL (n = 60)	EPILEPTICOS (n = 75)
CT/LDL-C	r = 0.899 p< 0.001	r = 0.924 p< 0.001
CT/HDL-C:	r = 0.254 n.s.	r = 0.294 p > 0.02
LDL-C/HDL-C:	r = - 0.0004 -	r = - 0.260 n.s.
HDL-C/TG:	r = - 0.458 p <0.001	r = - 0.316 p> 0.001
HDL-C/Apo A:	r = 0.361 p> 0.001	r = 0.629 p < 0.001
LDL-C/Apo B:	r = 0.388 p > 0.001	r = 0.685 p < 0.001
Apo A/Apo B:	r = 0.204 n.s.	r = 0.149 n.s.



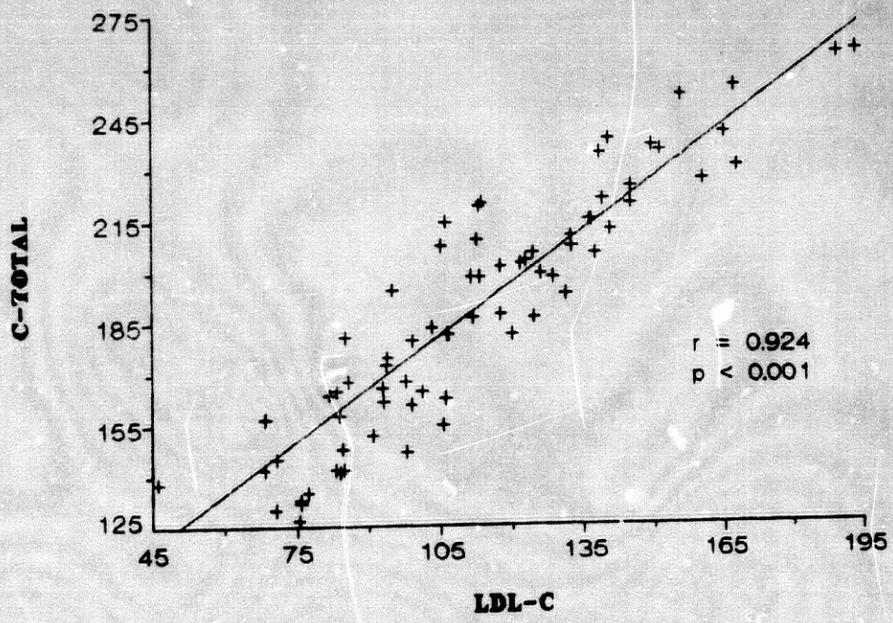
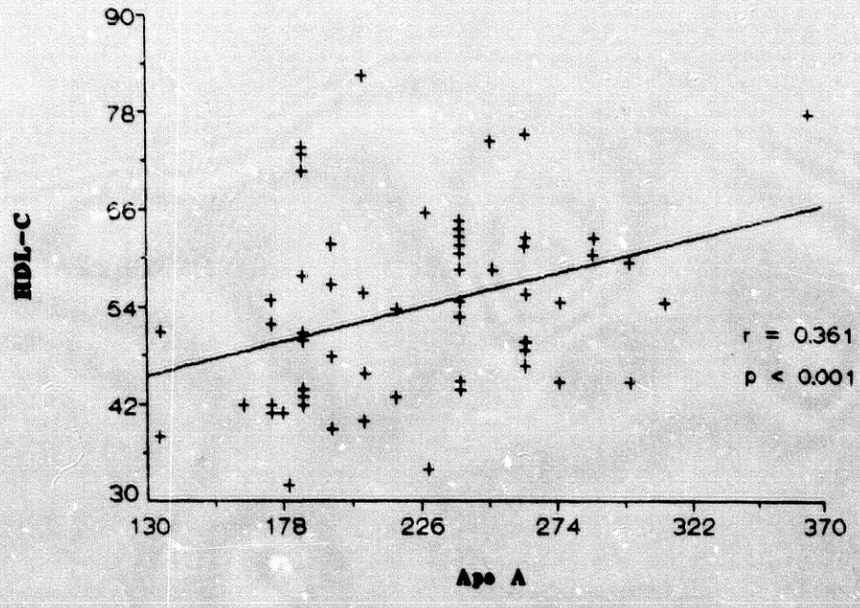


Fig. 3 (superior). Correlación de CT y LDL-C en controles.

Fig. 4 (inferior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos.



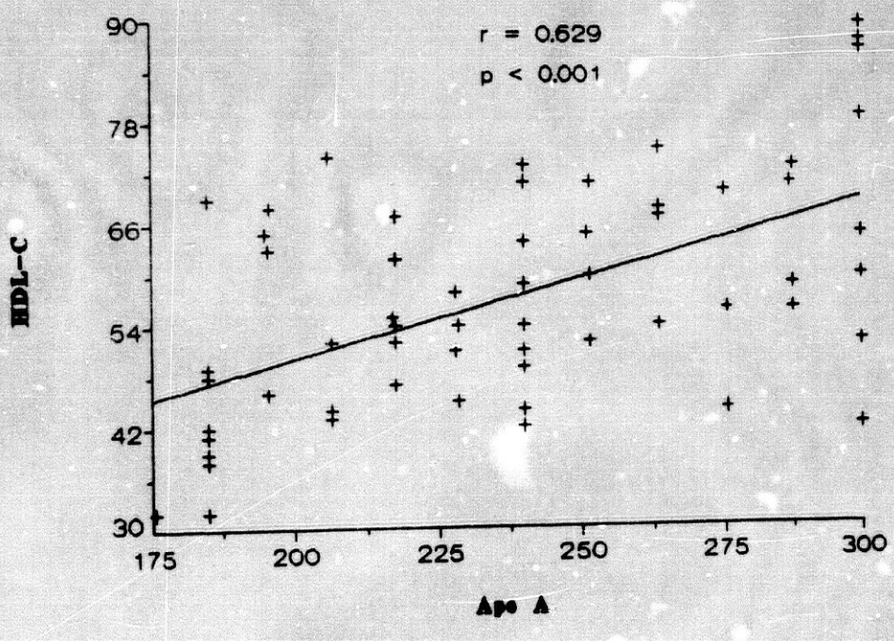
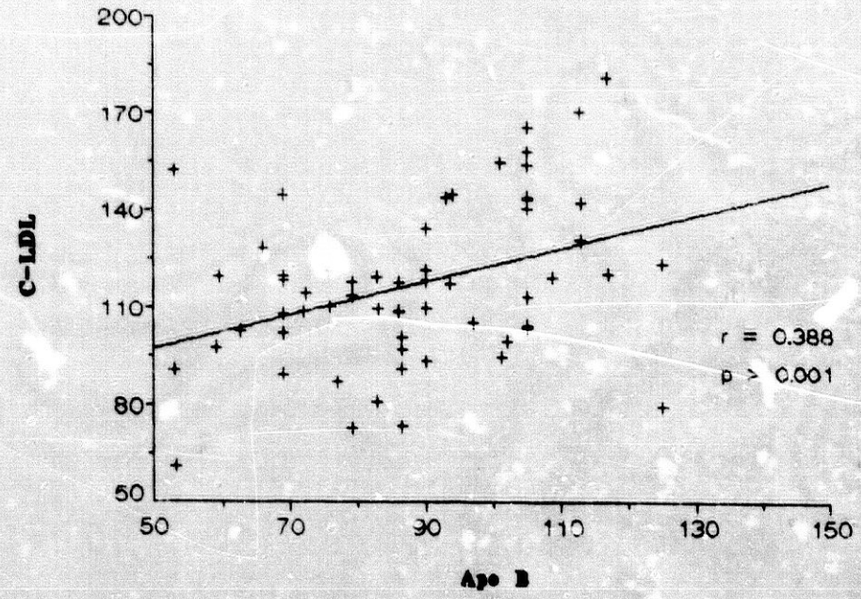


Fig. 5 (superior). Correlación de HDL-C y apo A en controles.

Fig. 6 (inferior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos.



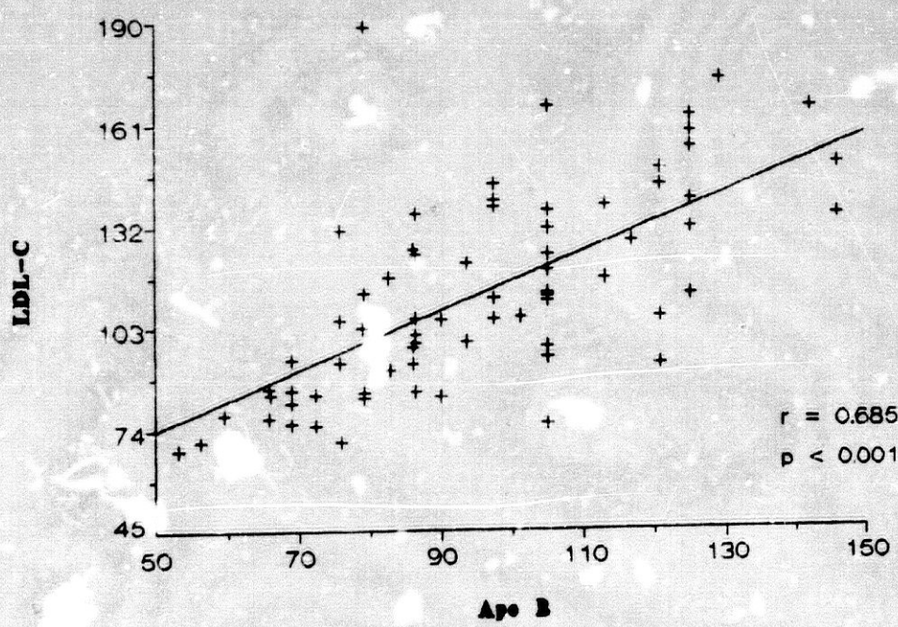
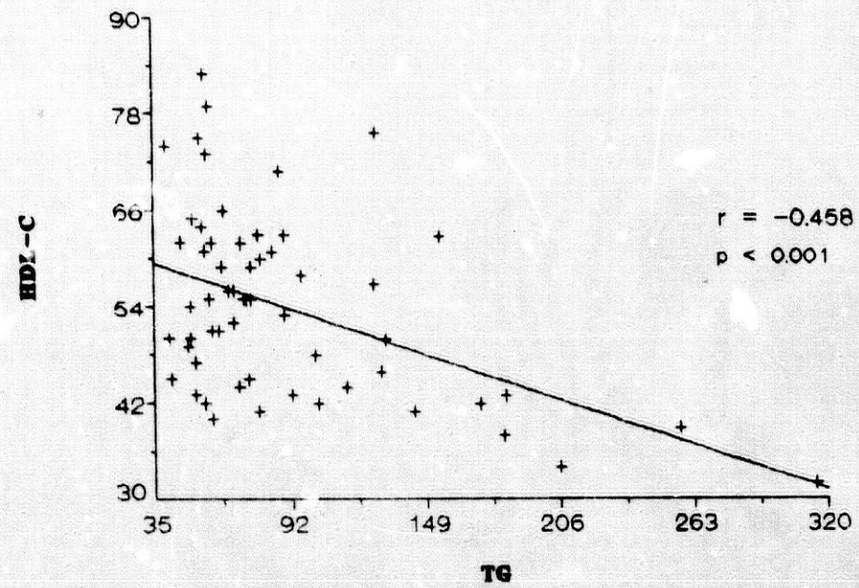


Fig. 7 (superior). Correlación de LDL-C y apo B en controles.

Fig. 8 (inferior). Correlación de LDL-C y apo B en epilépticos.



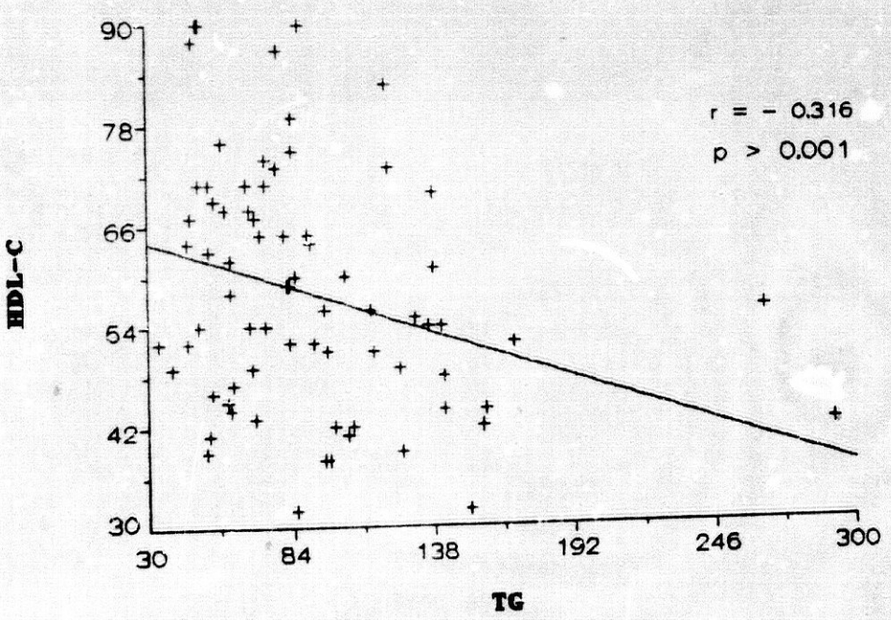
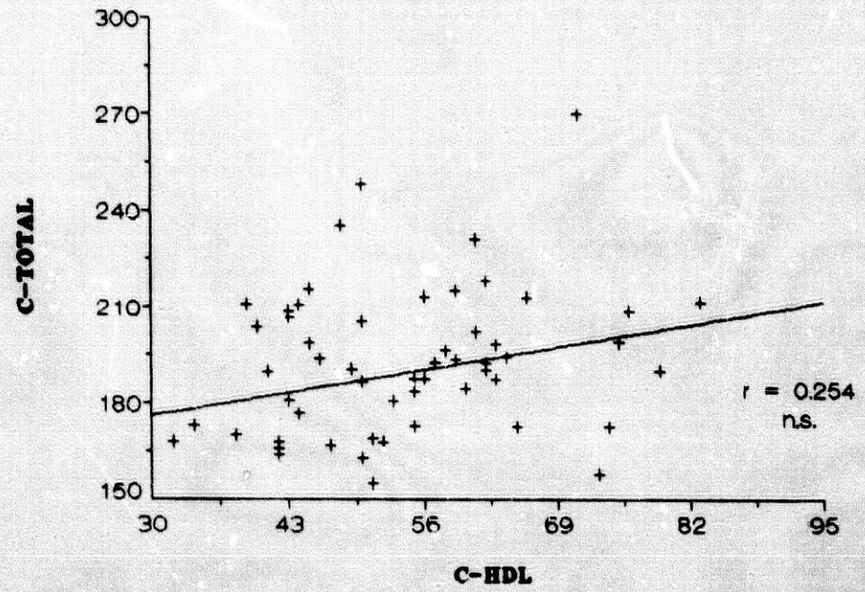


Fig. 9 (superior). Correlación de HDL-C y TG en controles.

Fig. 10 (inferior). Correlación de HDL-C y TG en epilépticos.



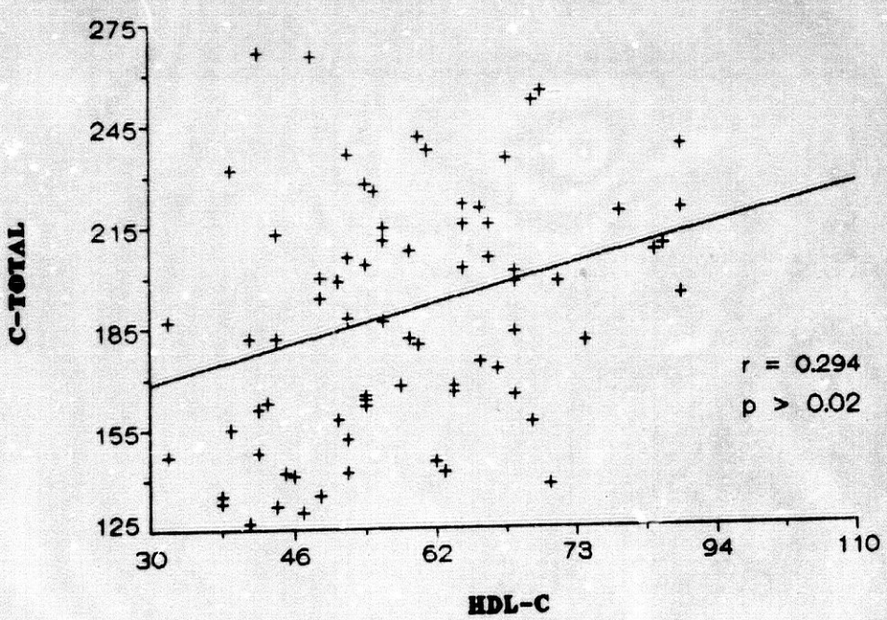
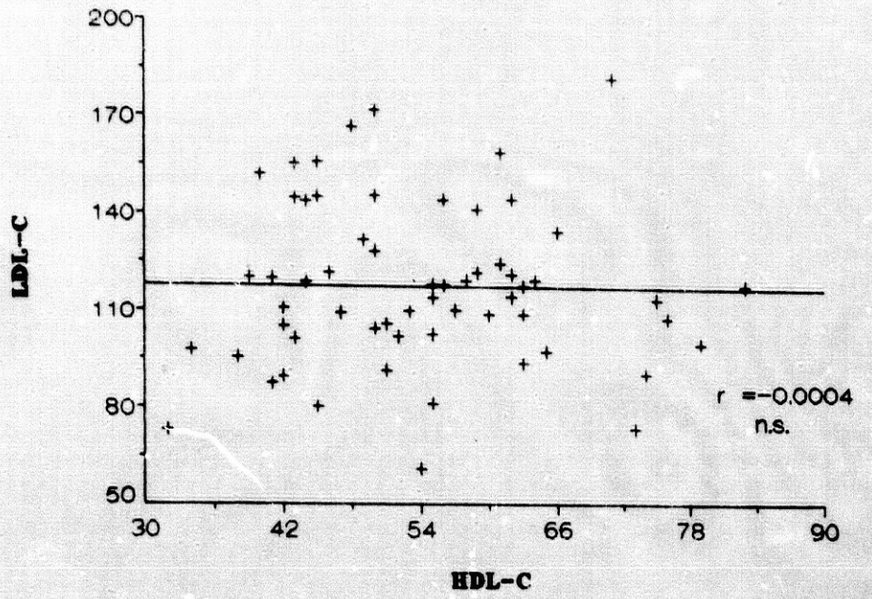


Fig. 11 (superior). Correlación de CT y HDL-C en controles.

Fig. 12 (inferior). Correlación de CT y HDL-C en epilépticos.



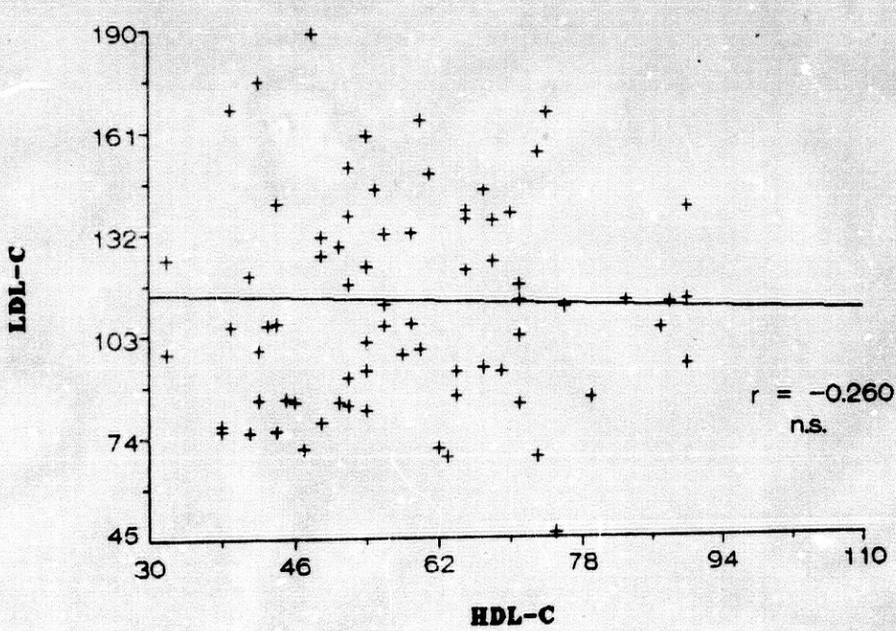
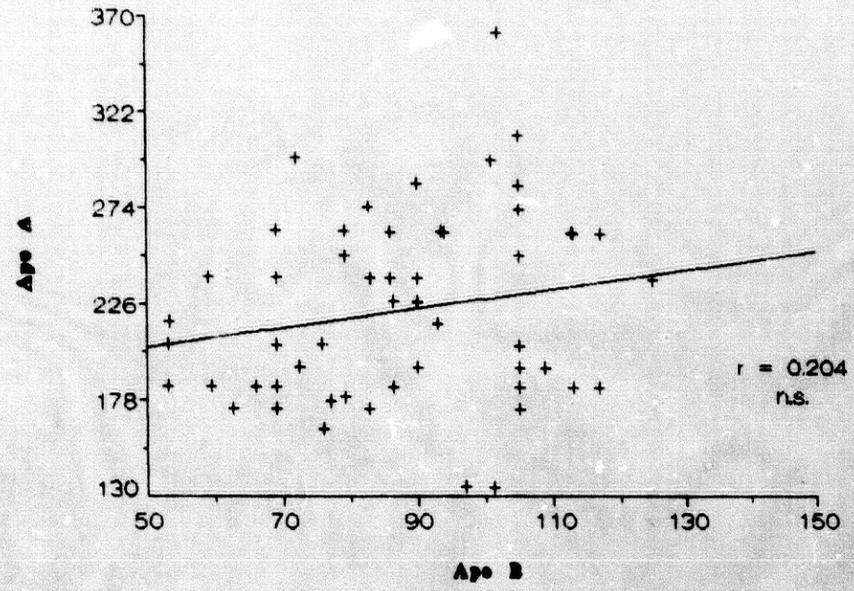


Fig. 13 (superior). Correlación de LDL-C y HDL-C en controles.

Fig. 14 (inferior). Correlación de LDL-C y HDL-C en epilépticos.



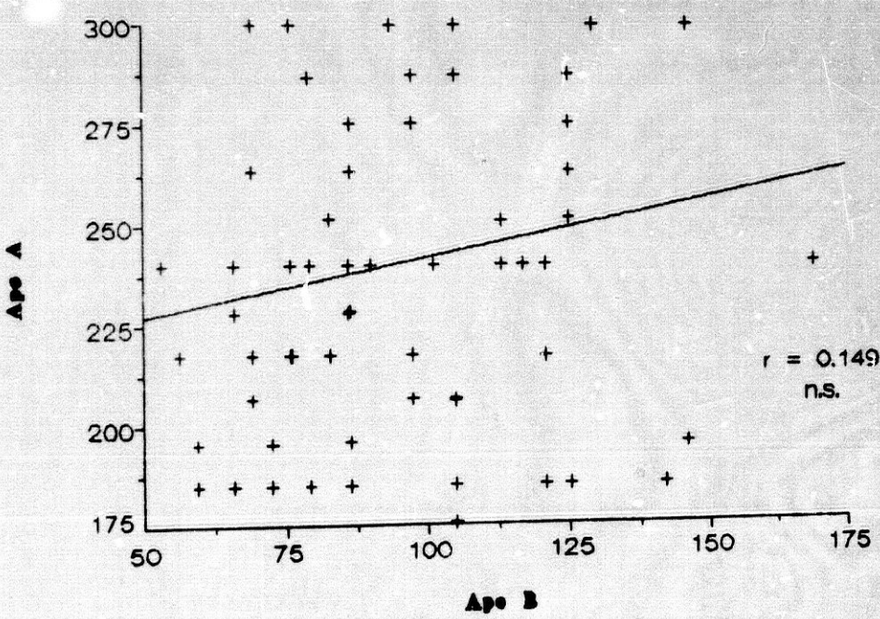


Fig. 15 (superior). Correlación de apo A y apo B en controles.

Fig. 16 (inferior). Correlación de apo A y apo B en epilépticos.

TABLA X V: Comparación de CT, TG, colesterol unido a lipoproteinas, indice aterogénico del suero y apoproteinas A y B de epilépticos niños y sus respectivos controles.

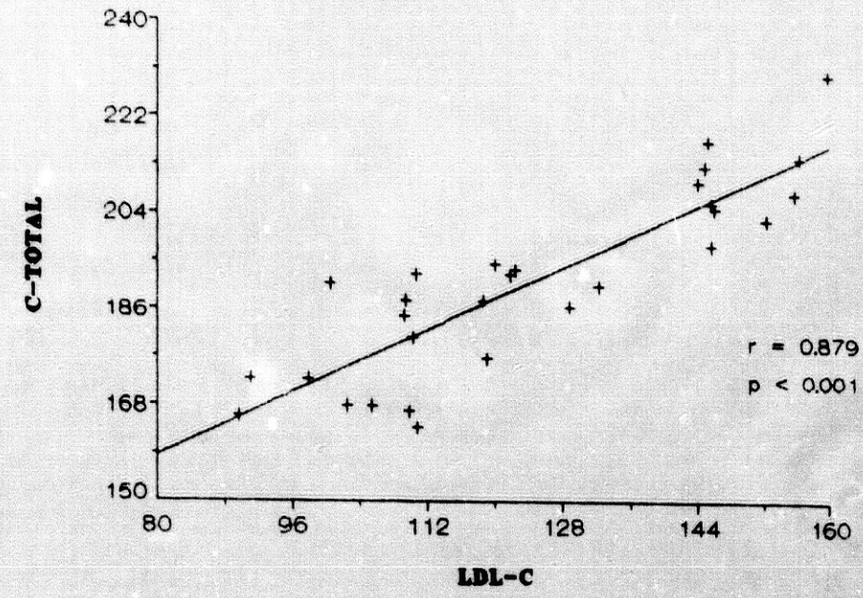
	CT	HDL-C	CT/HDL-C	TG	LDL-C	VLDL-C	Apo A	Apo B
CONTROLES :	(145 - 232)	(40 - 79)	(2.27 - 5.10)	(32 - 172)	(69 - 160)	(6.4 - 34.4)	(164 - 365)	(53 - 117)
	187 ± 20	56 ± 11	3.44 ± 0.75	70 ± 27	117 ± 22	14.0 ± 5.5	233 ± 47	87 ± 19
N =	(43)	(43)	(43)	(43)	(43)	(43)	(29)	(29)
EPILEPTICOS:	(113 - 280)	(29 -90)	(1.54 - 8.07)	(34 - 169)	(46 - 179)	(6.8 - 33.8)	(144 - 392)	(31 - 169)
	179 ± 30	61 ± 14	3.08 ± 0.82	81 ± 32	103 ± 27	16.1 ± 6.3	249 ± 44	82 ± 26
N =	(184)	(184)	(184)	(69)	(69)	(69)	(124)	(124)
P =	0.005	0.03	0.0005	0.03	0.002	0.03	0.03	n.s.*

TABLA XVI: Comparación de CT, TG, colesterol unido a lipoproteinas, indice aterogénico del suero y apoproteinas A y B de epilépticos adultos y sus respectivos controles

	CT	HDL-C	C T/HDL-C	TG	LDL-C	VDL-C	Apo A	Apo B
	(125 - 272)	(32 - 83)	(2.16 - 5.41)	(41 - 315)	(61 -184)	(8.2 - 63.0)	(135 - 313)	(53 - 125)
CONTROLES:	186 ± 33	55 ± 13	3.54 ± 0.91	105 ± 65	110 ± 29	20.9 ± 12.9	215 ± 44	89 ± 19
n =	(32)	(32)	(32)	(32)	(32)	(32)	(31)	(31)
	(126 - 323)	(32 -93)	(1.88 - 7.17)	(40 - 292)	(58 - 194)	(8.0 - 58.4)	(115 - 365)	(33 - 203)
EPILEPTICOS:	201 ± 38	62 ± 15	3.42 ± 0.94	103 ± 49	118 ± 33	20.6 ± 9.7	244 ± 51	101 ± 31
n =	(126)	(126)	(126)	(54)	(54)	(54)	(83)	(83)
p =	0.02	0.02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0.005	0.04

TABLA XVII: Coeficientes de correlación de lipidos, fracciones lipoproteicas y apoproteinas plasmáticas en controles y en epilépticos en función de la edad.

	CRL NIÑOS (n = 29)	EPILEPTICOS NIÑOS (n = 45)	CRL ADULTOS (n = 31)	EPILEPTICOS ADULTOS (n = 30)
CT/LDL-C:	r = 0.879	r = 0.897	r = 0.935	r = 0.930
	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
CT/HDL-C:	r = 0.037	r = 0.381	r = 0.357	r = 0.325
	n.s.	p > 0.001	p > 0.02	n.s.
LDL-C/HDL-C:	r = - 0.367	r = - 0.028	r = 0.227	r = 0.064
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
HDL-C/TG	r = - 0.306	r = - 0.296	r = - 0.598	r = - 0.325
	n.s.	p > 0.0 2	p < 0.001	n.s.
HDL-C/Apo A:	r = 0.445	r = 0.659	r = 0.336	r = 0.615
	p > 0.01	p < 0.001	n.s.	p < 0.001
LDL-C/Apo B:	r = 0.418	r = 0.705	r = 0.422	r = 0.702
	p > 0.02	p < 0.001	p > 0.01	p < 0.001
Apo A/Apo B:	r = 0.306	r = 0.167	r = 0.137	r = 0.108
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.



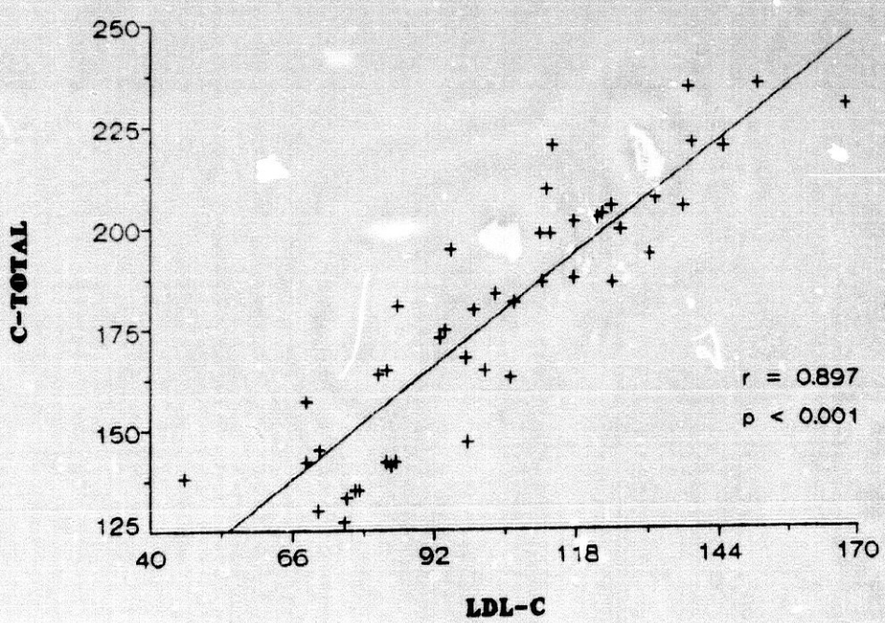
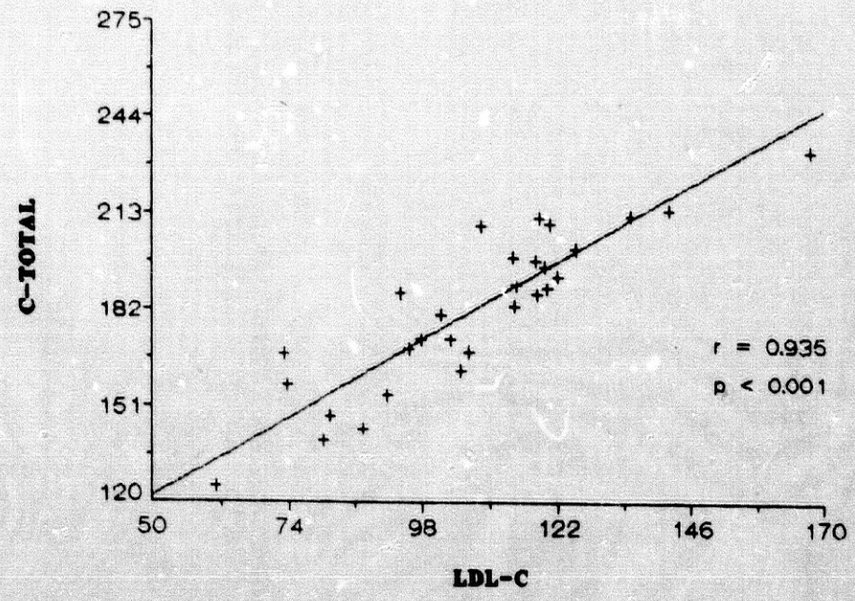


Fig. 17 (superior). Correlación de CT y LDL-C en controles menores de 15 años.

Fig. 18 (inferior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos menores de 15 años.



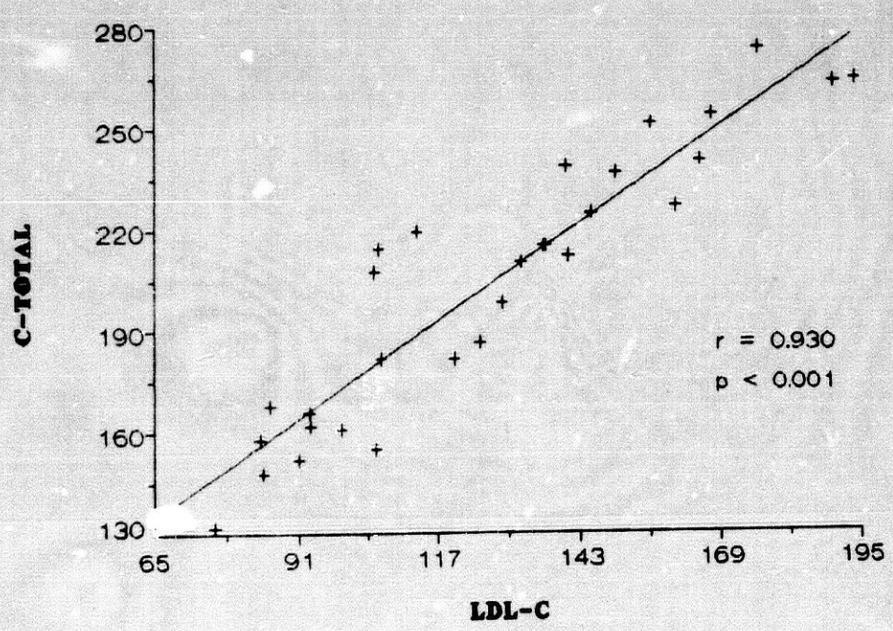
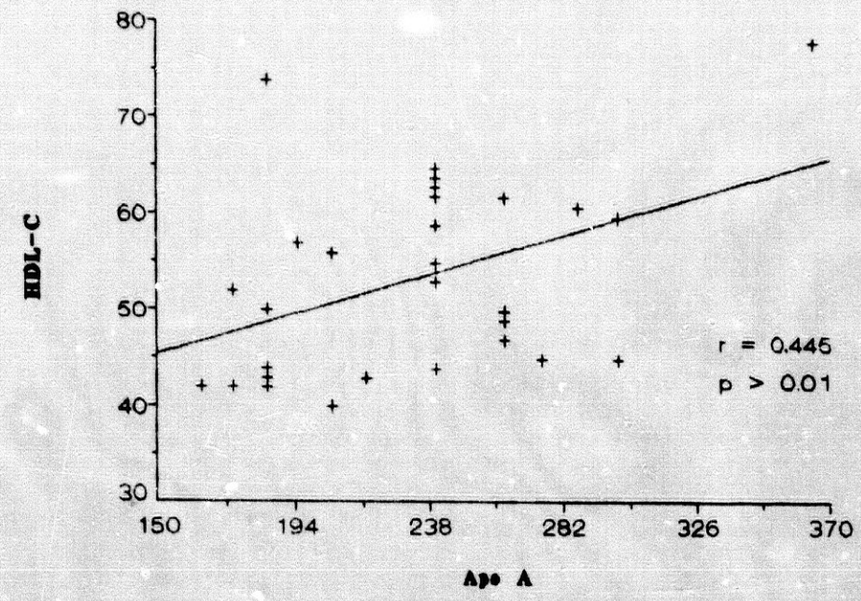


Fig. 19 (superior). Correlación de CT y LDL-C en controles mayores de 15 años.

Fig. 20 (inferior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos mayores de 15 años.



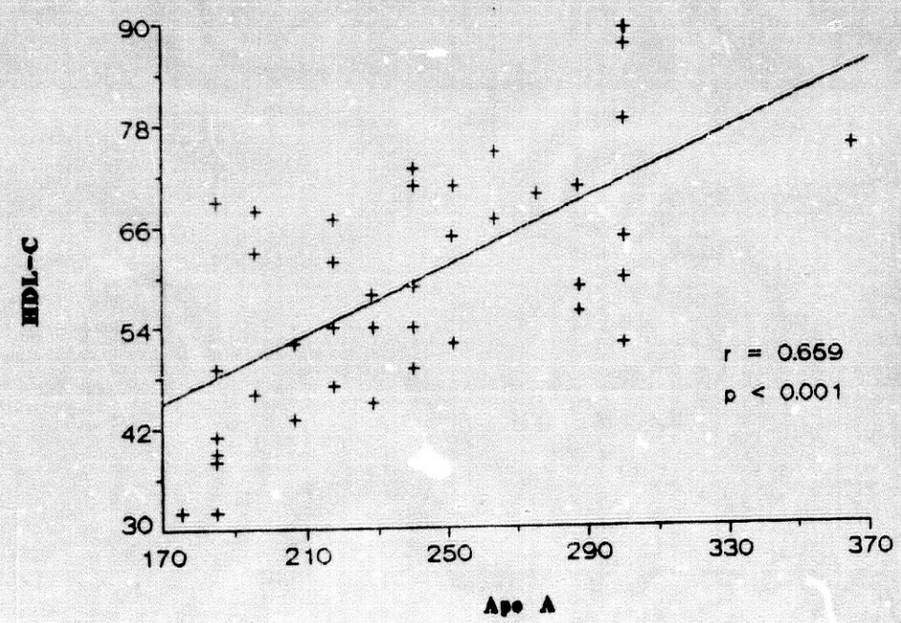
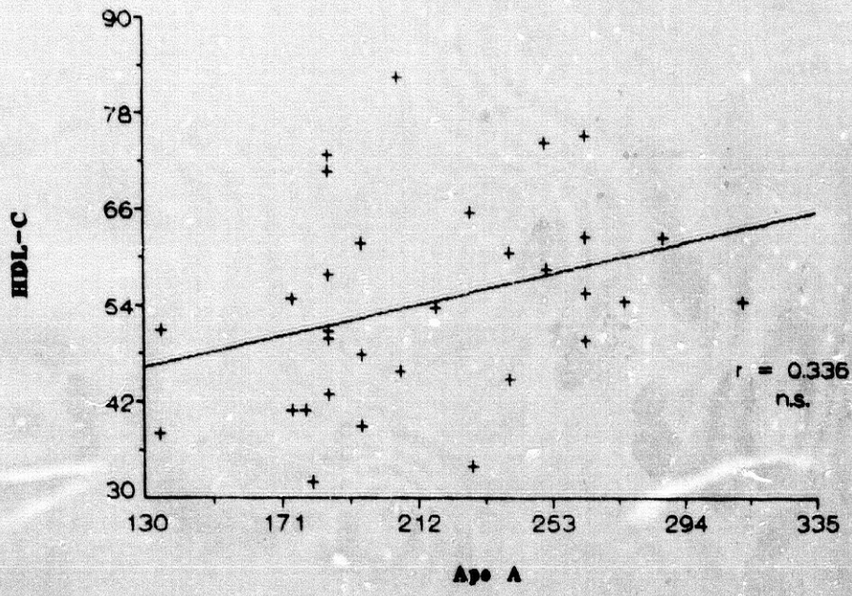


Fig. 21 (superior). Correlación de HDL-C y apo A en controles menores de 15 años.

Fig. 22 (inferior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos menores de 15 años.



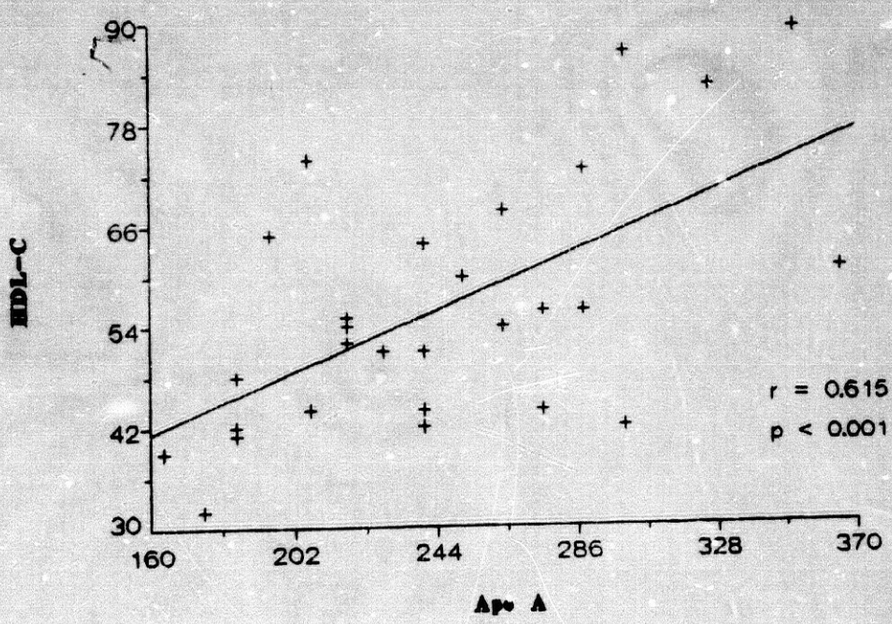
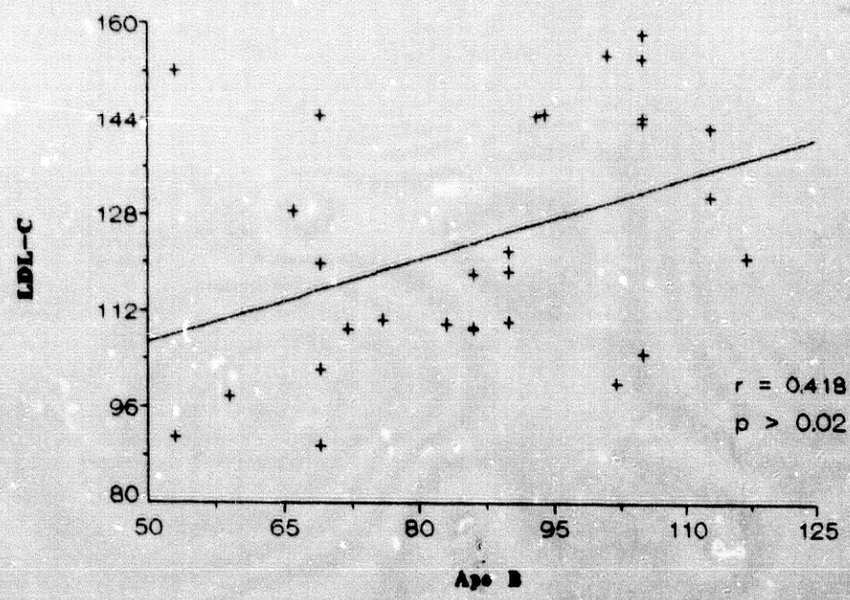


Fig. 23 (superior). Correlación de HDL-C y apo A en controles mayores de 15 años.

Fig. 24 (inferior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos mayores de 15 años.



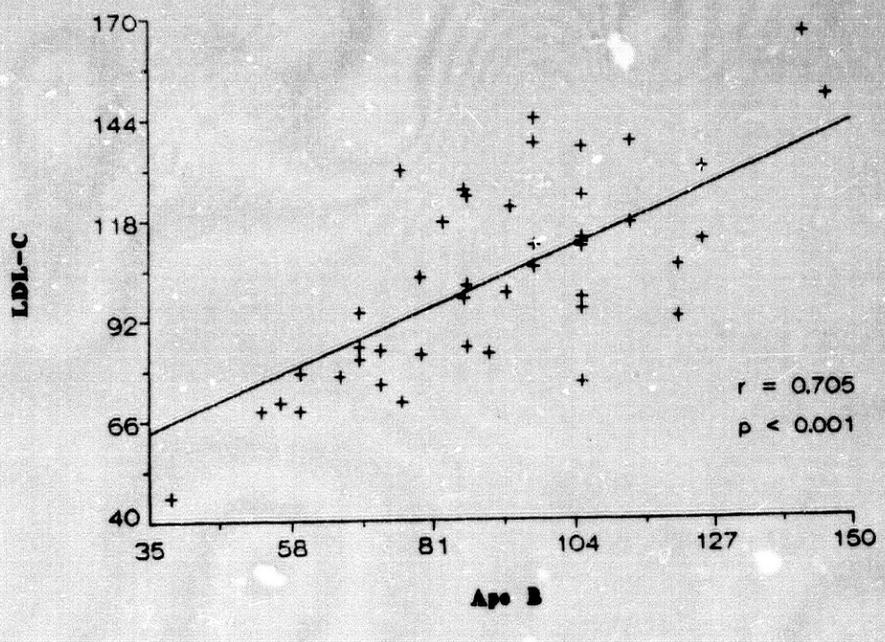
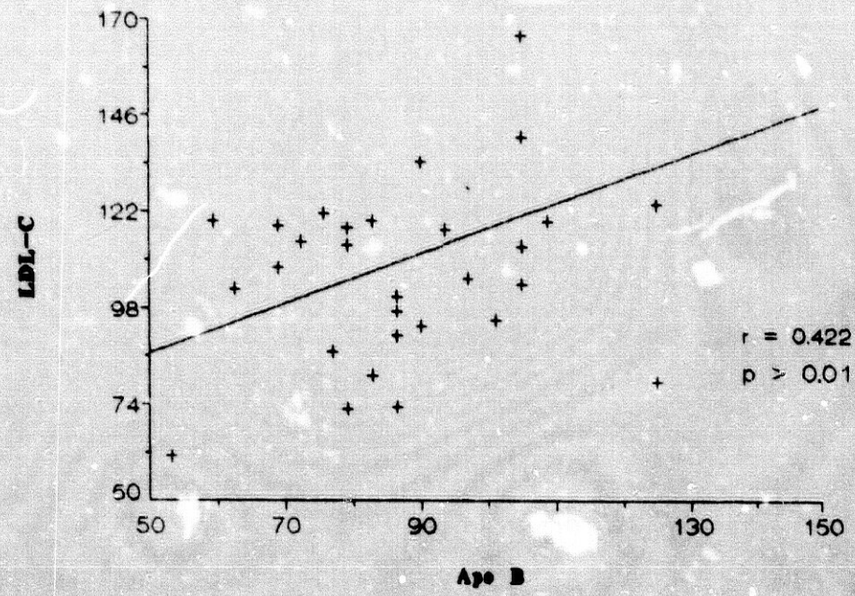


Fig. 25 (superior). Correlación de LDL-C y apo B en controles menores de 15 años.

Fig. 26 (inferior). Correlación de LDL-C y apo B en epilépticos menores de 15 años.



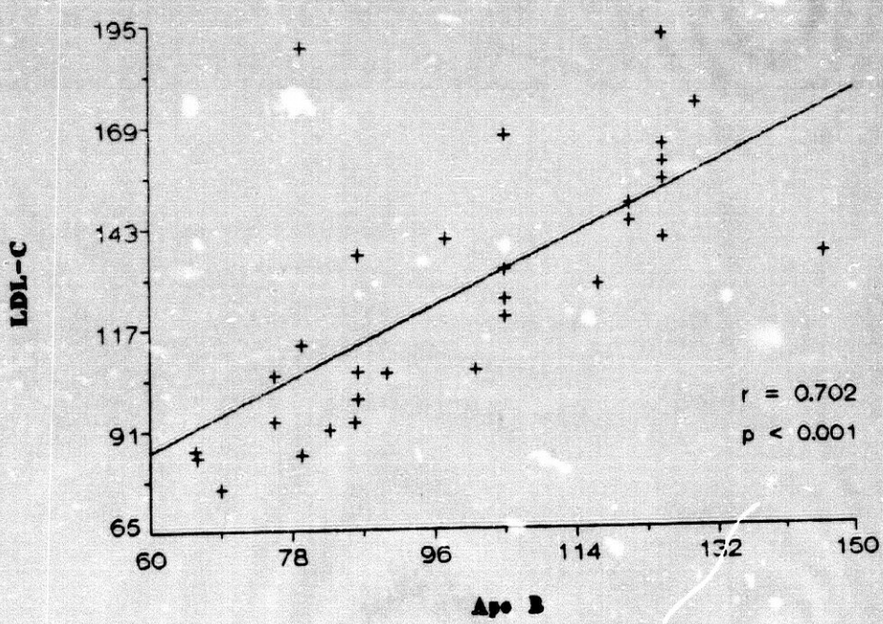


Fig. 27 (superior). Correlación de LDL-C y apo B en controles mayores de 15 años.

Fig. 28 (inferior). Correlación de LDL-C y apo B en epilépticos mayores de 15 años.

TABLA XVIIIa: Comparación de CT, TG, colesterol unido a lipoproteinas, indice aterogénico del suero y apoproteinas A y B.

Hembras.

	CT	HDL-C	CT HDL-C	TG	LDL-C	VLDL-C	Apo A	Apo B
	(125 - 272)	(32 - 83)	(2.16 - 5.25)	(40 - 315)	(61 - 184)	(8.0 - 63.0)	(135 - 300)	(53 - 125)
CONTROLES:	189 ± 30	56 ± 12	3.49 ± 0.81	84 ± 50	116 ± 29	16.8 ± 10	221 ± 43	87 ± 19
n =	(37)	(37)	(37)	(37)	(37)	(37)	(30)	(30)
	(113 - 323)	(30 - 93)	(1.54 - 6.57)	(34 - 292)	(57 - 176)	(6.8 - 58.4)	(115 - 365)	(39 - 193)
EPILEPTICOS:	191 ± 36	63 ± 15	3.14 ± 0.84	88 ± 42	110 ± 27	17.6 ± 8.4	247 ± 4[illegible]	89 ± 27
n =	(157)	(157)	(157)	(62)	(62)	(62)	(107)	(107)
p =	n.s.	0.002	0.003	n.s.	n.s.	n.s.	0.005	n.s.

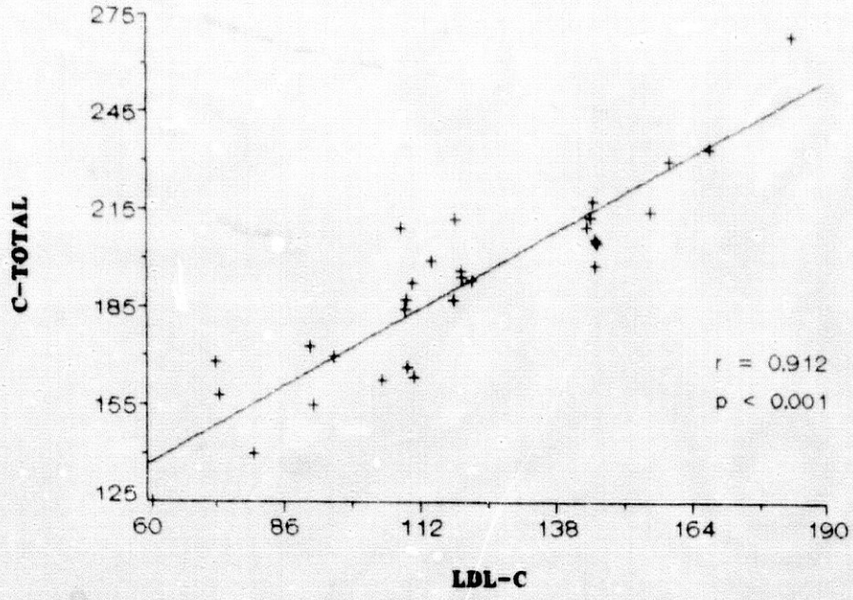
TABLA XVIIIb: Comparación de CT, TG, colesterol unido a lipoproteinas, indice aterogénico del suero y apoproteinas A y B.

Varones.

	CT	HDL-C	CT/HDL-C	TG	LDL-C	VDL-C	Apo A	Apo B
	(144 - 249)	(34 - 79)	(2.27- 5.41)	(32 - 257)	(69 - 173)	(6.4 - 51.4)	(135 - 365)	(53 - 125)
CONTROLES:	184 ± 21	55 ± 12	3.48 ± 0.84	85 ± 51	112 ± 21	17.1 ± 10.1	226 ± 49	90 ± 18
n =	(38)	(38)	(38)	(38)	(38)	(38)	(30)	(30)
	(121 - 291)	(29 -91)	(1.82 - 8.07)	(39 - 265)	(46 - 194)	(7.8 - 53.0)	(144 - 392)	(31 - 203)
EPILEPTICOS:	185 ± 35	58 ± 14	3.32 ± 0.95	93 ± 41	109 ± 34	18.6 ± 8.1	247 ± 46	90 ± 32
n =	(153)	(153)	(153)	(61)	(61)	(61)	(100)	(100)
p =	n.s.	n.s.	n.s.	0.04	n.s.	0.04	0.01	n.s.

TABLA XIX: Coeficientes de correlación de lipidos, fracciones lipoproteicas y apoproteinas plasmáticas en controles y en epilepticos en función del sexo.

	CRL HEMBRAS (n = 30)	EPILEPTICOS HEMBRAS (n = 35)	CRL VARONES (n = 30)	EPILEPTICOS VARONES (n = 40)
CT/HDL-C:	r = 0.912 p < 0.001	r = 0.928 p < 0.001	r = 0.873 p < 0.001	r = 0.925 p < 0.001
CT/HDL-C:	r = 0.281 n.s.	r = 0.291 n.s.	r = 0.184 n.s.	r = 0.293 n.s.
LDL-C/HDL-C:	r = 0.019 n.s.	r = - 0.036 n.s.	r = - 0.057 n.s.	r = - 0.022 n.s.
HDL-C/TG:	r = - 0.428 p > 0.01	r = - 0.401 p > 0.01	r = - 0.488 p > 0.001	r = - 0.222 n.s.
HDL-C/Apo A:	r = 0.156 n.s.	r = 0.537 p < 0.001	r = 0.614 p < 0.001	r = 0.731 p < 0.001
LDL-C/Apo B:	r = 0.445 p < 0.001	r = 0.803 p < 0.001	r = 0.331 n.s.	r = 0.611 p < 0.001
Apo A/Apo B:	r = 0.002 -	r = 0.140 n.s.	r = 0.379 p > 0.02	r = 0.156 n.s.



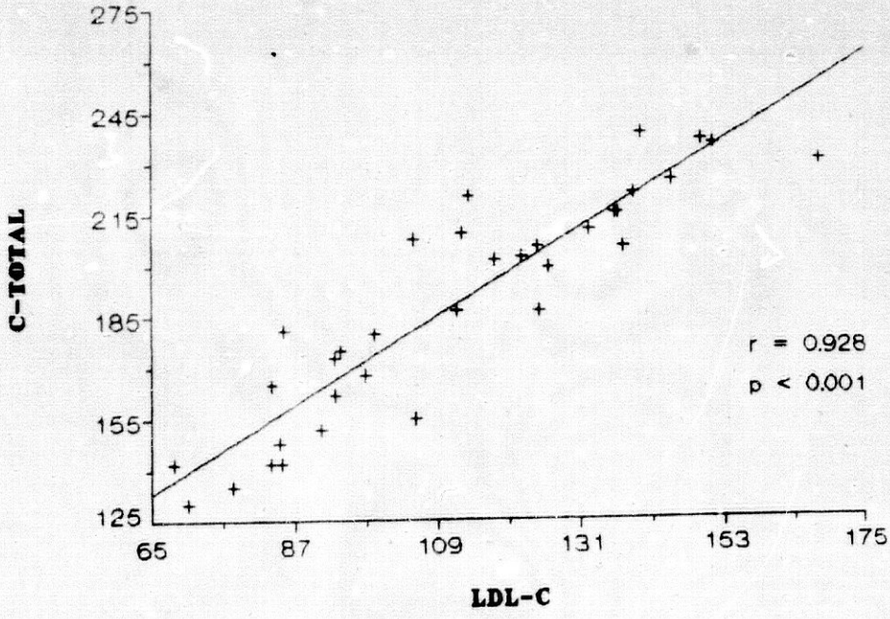
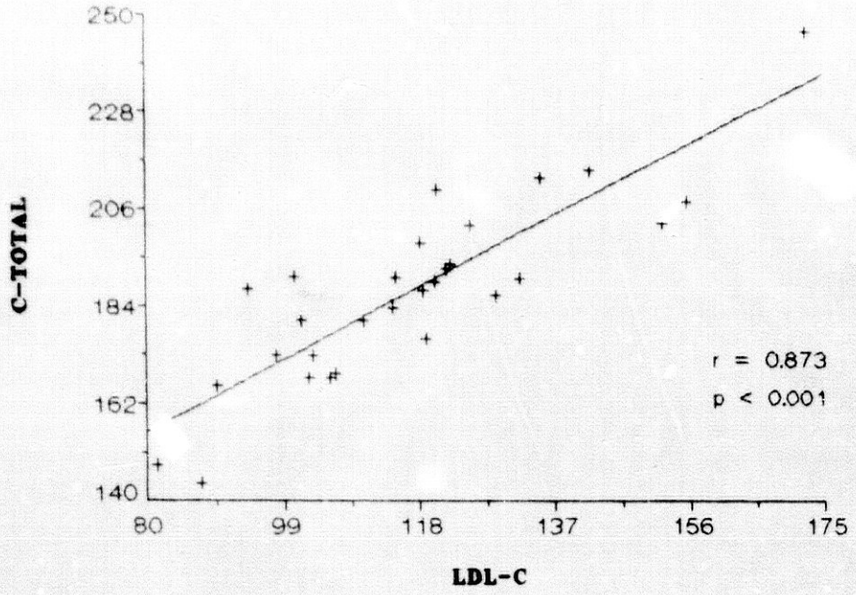


Fig. 29 (superior). Correlación de CT y LDL-C en controles hembras.

Fig. 30 (inferior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos hembras.



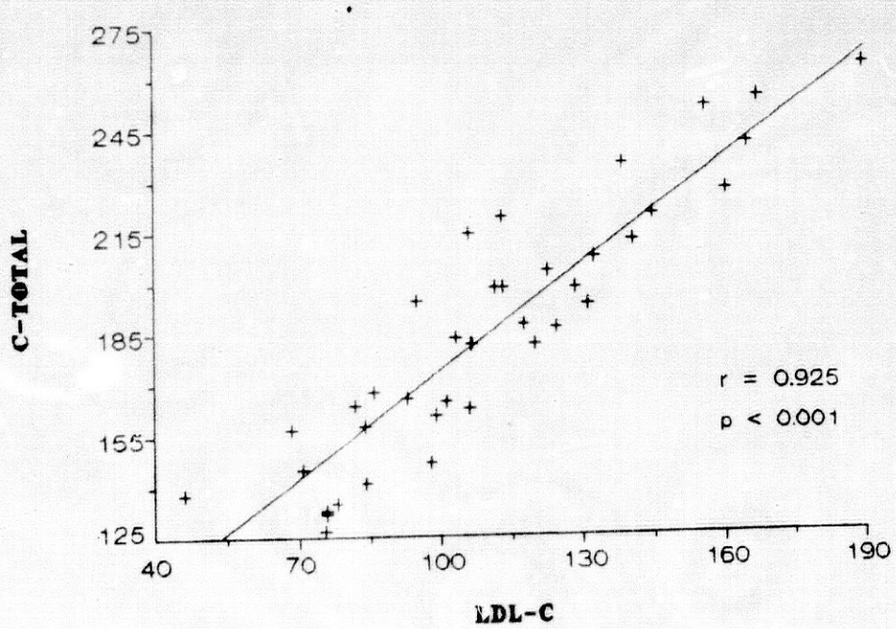
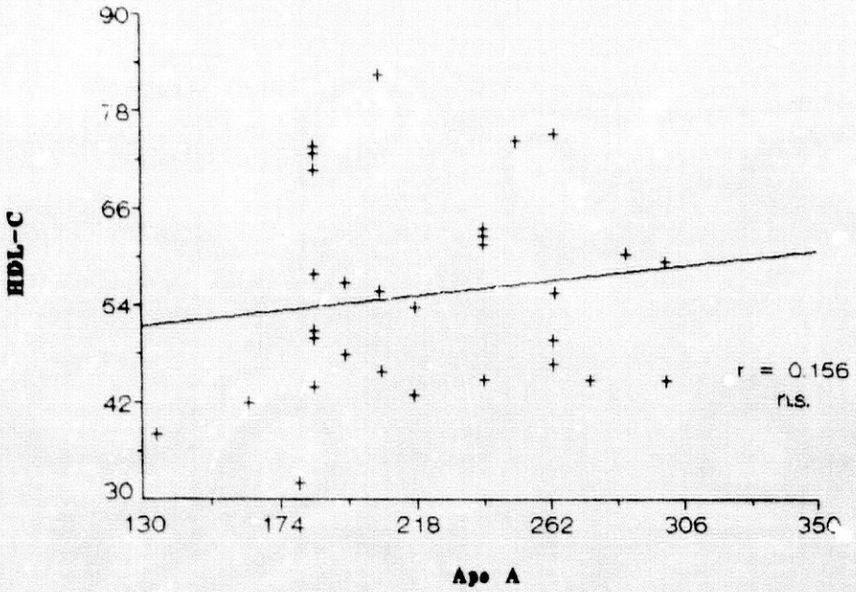


Fig. 31 (superior). Correlación de CT y LDL-C en controles varones.

Fig. 32 (inferior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos varones.



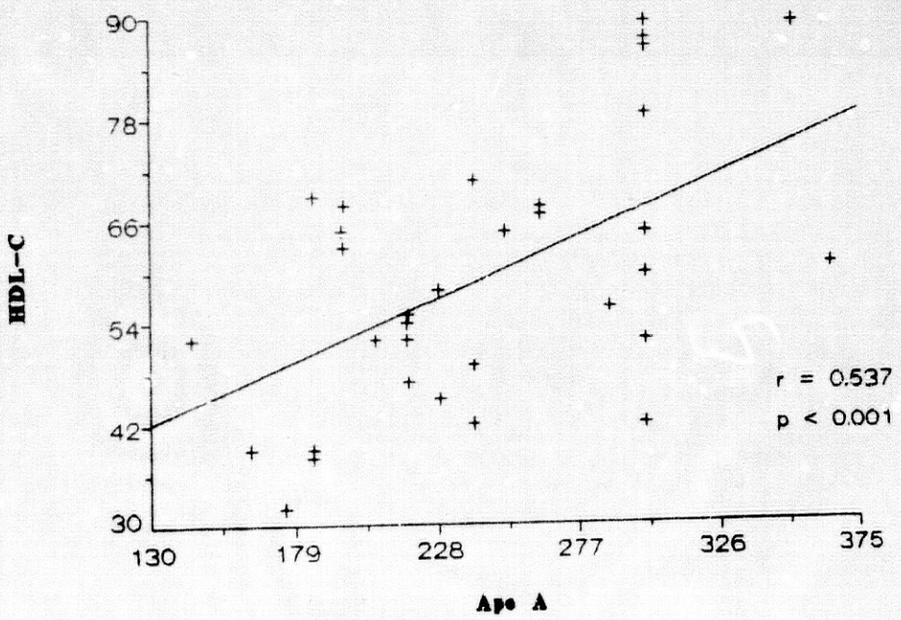
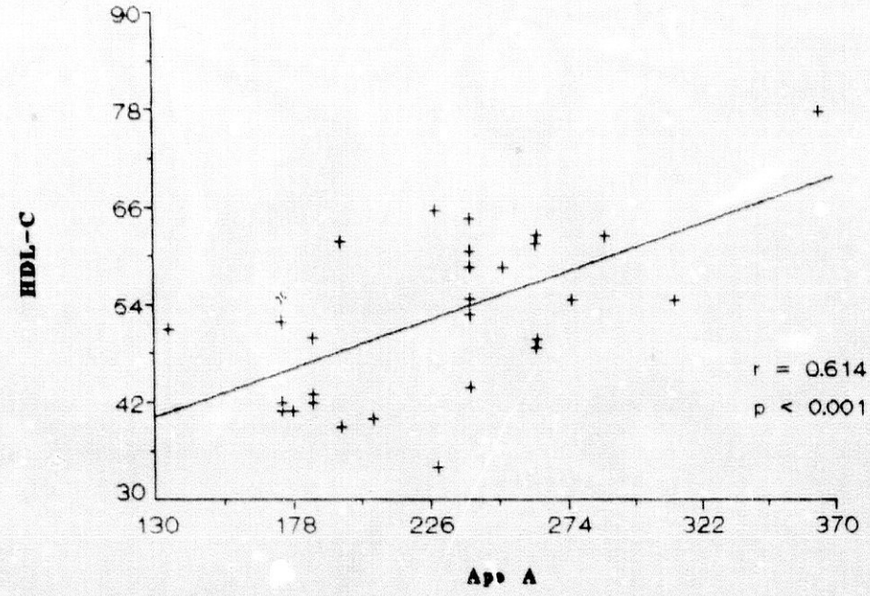


Fig. 33 (superior). Correlación de HDL-C y apo A en controles hembras.

Fig. 34 (inferior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos hembras.



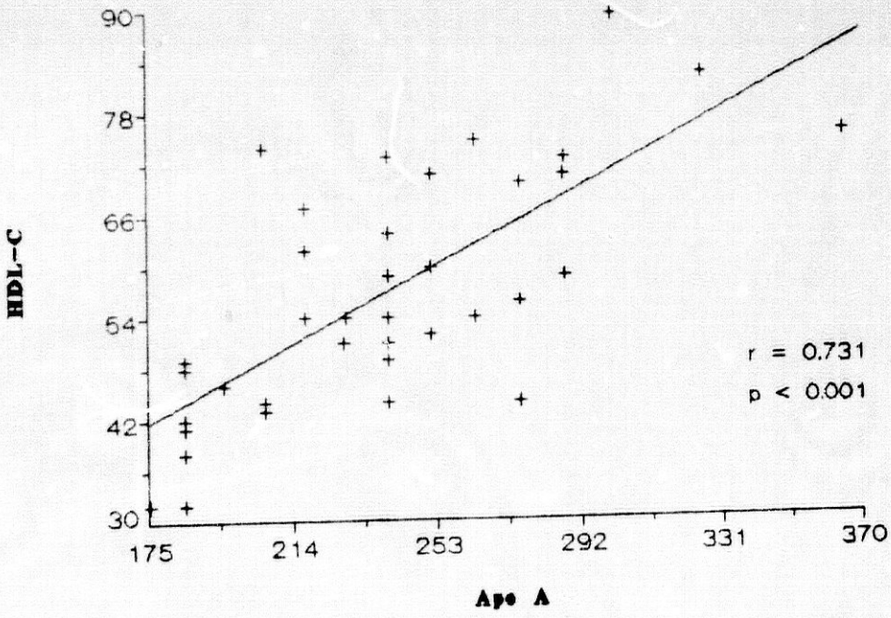
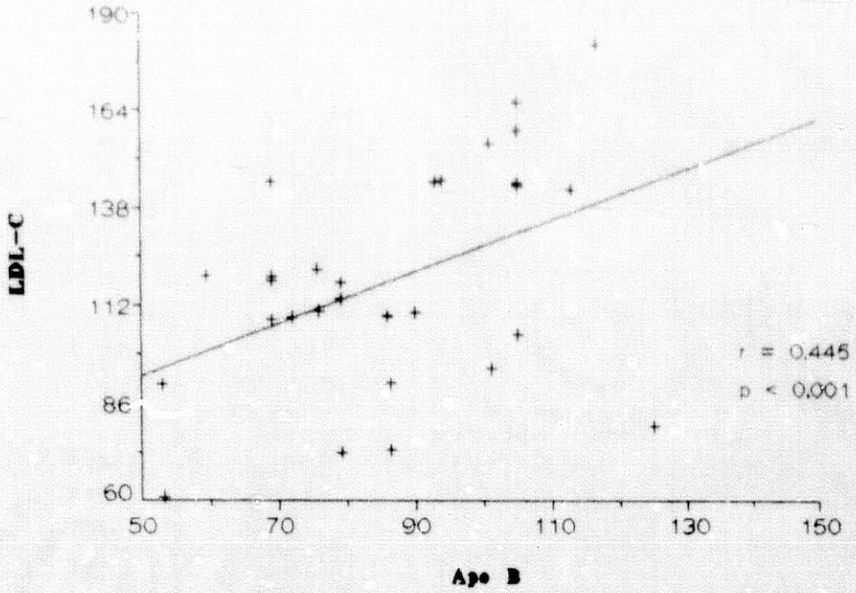


Fig. 35 (superior). Correlación de HDL-C y apo A en controles hembras.

Fig. 36 (inferior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos hembras.



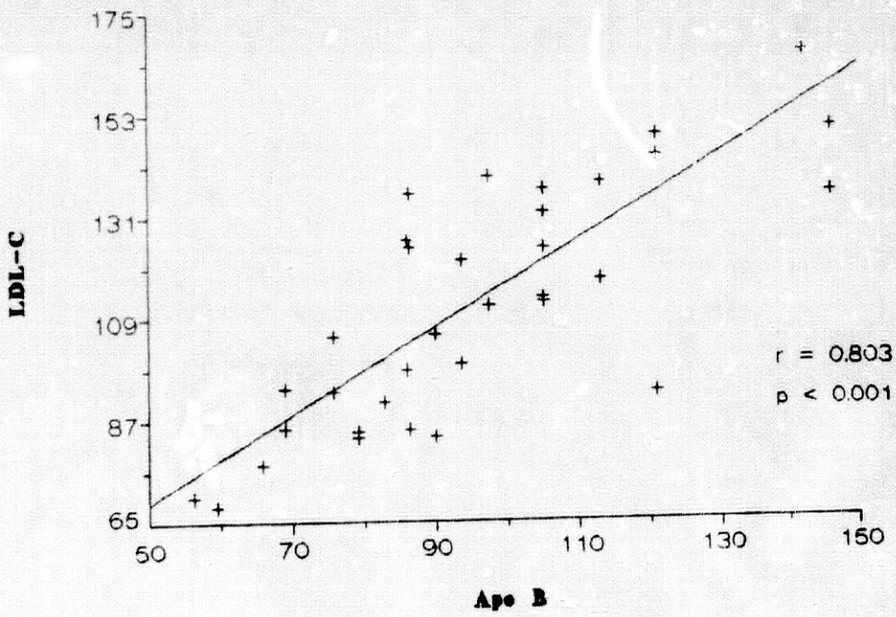
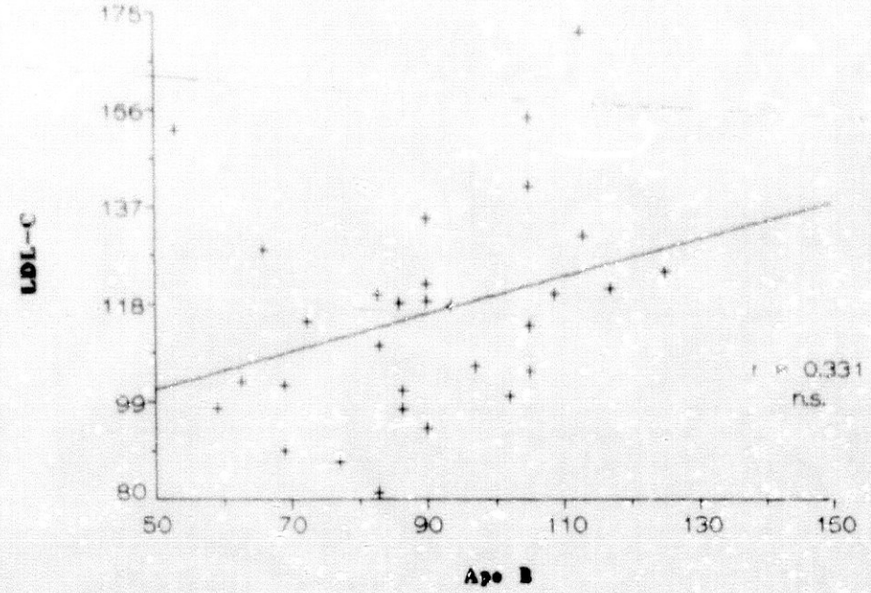


Fig. 37 (superior). Correlación de LDL-C y apo B en controles hembras.

Fig. 38 (inferior). Correlación de LDL-C y apo B en epilépticos hembras.



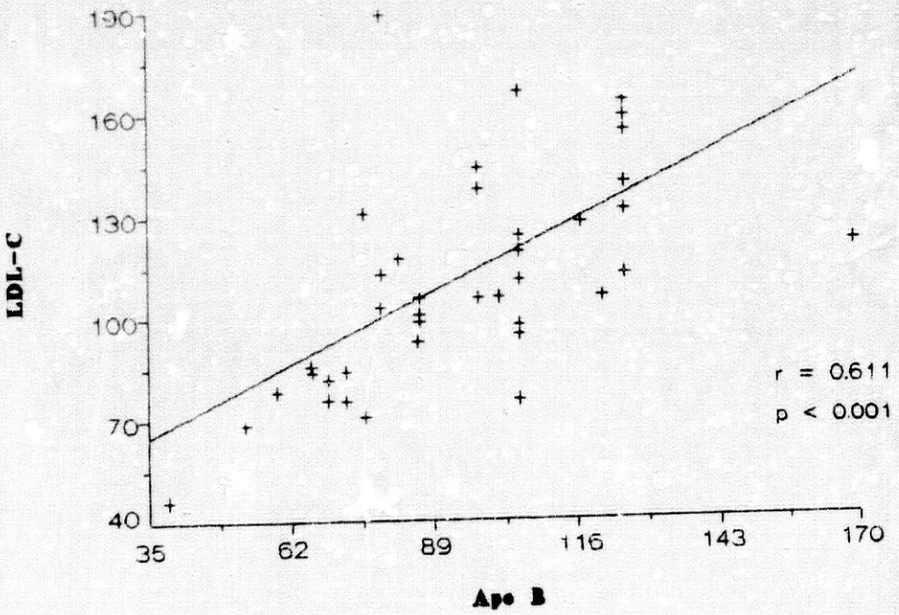
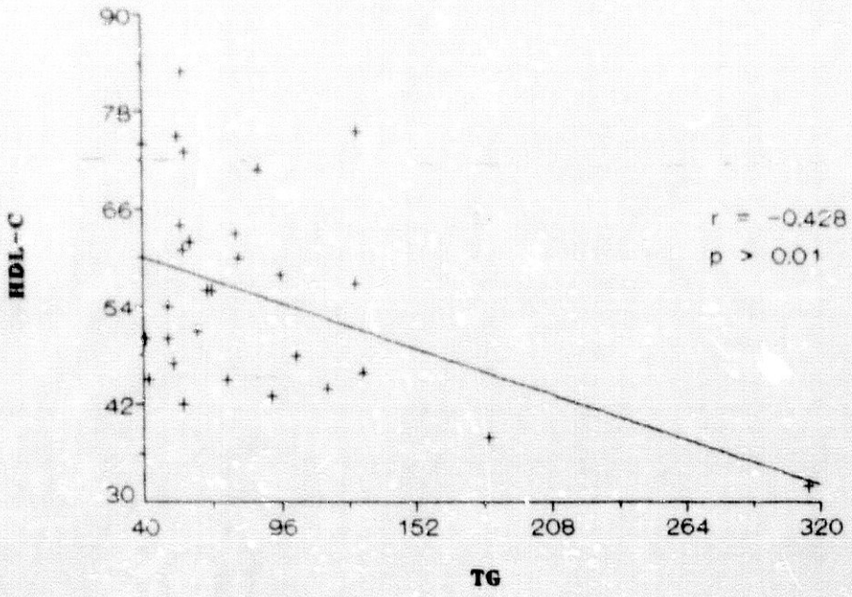


Fig. 39 (superior). Correlación de LDL-C y apo B en controles varones.

Fig. 40 (inferior). Correlación de LDL-C y apo B en epilépticos varones.



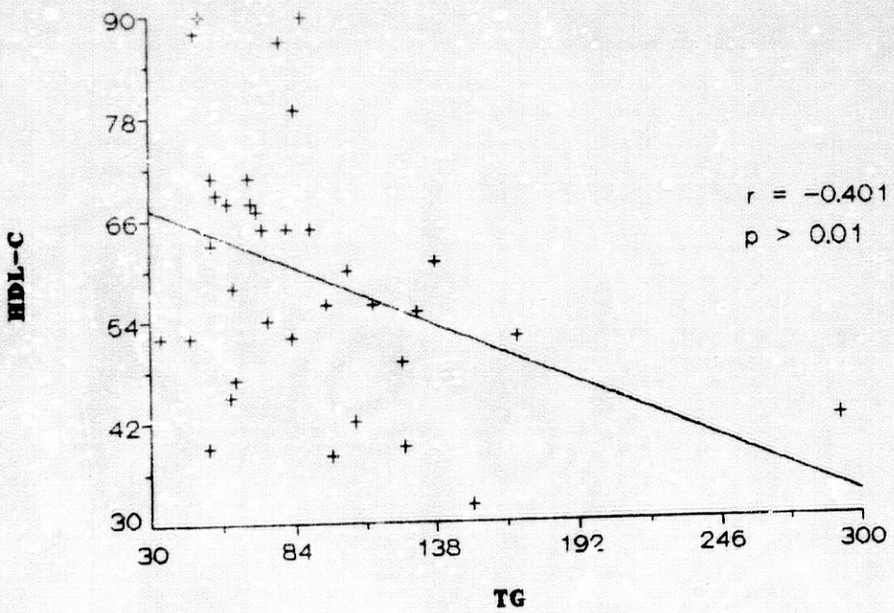
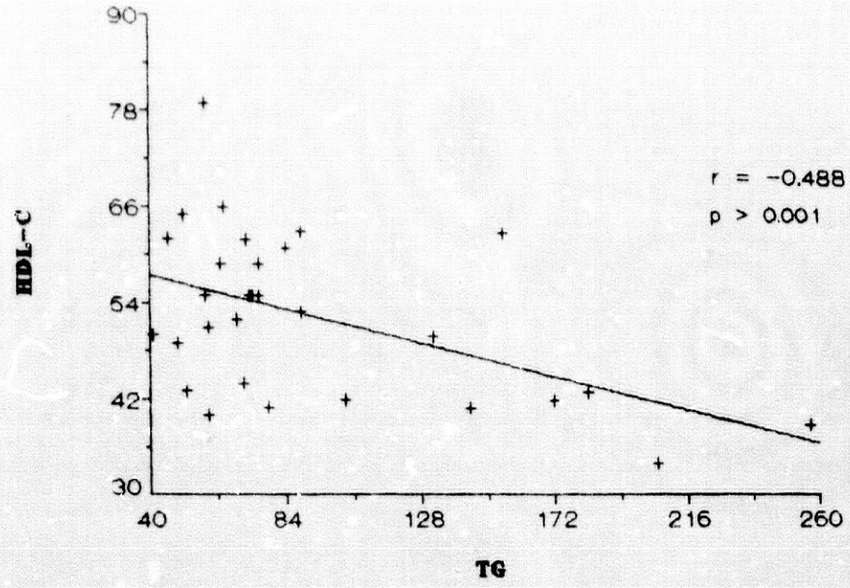


Fig. 41 (superior). Correlación de HDL-C y TG en controles hembras.

Fig. 42 (inferior). Correlación de HDL-C y TG en epilépticos hembras.



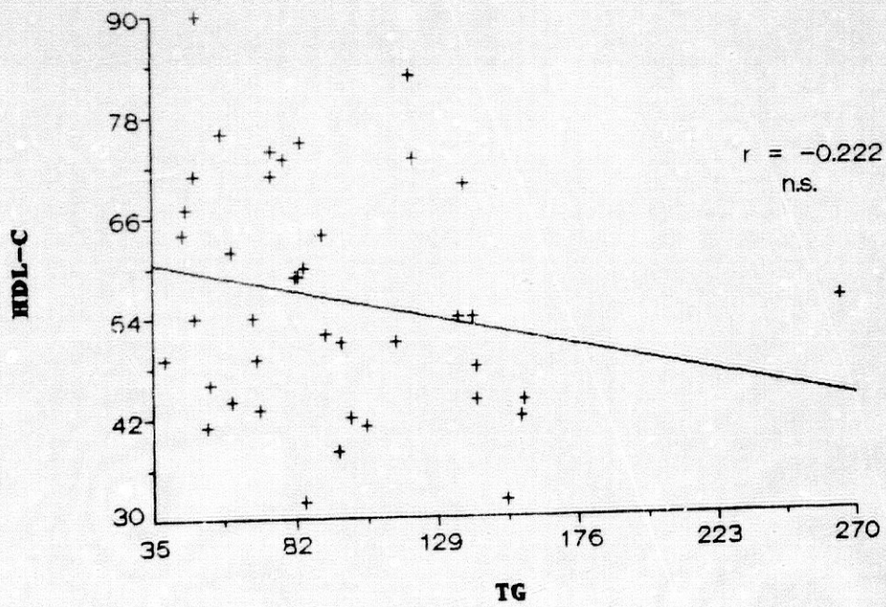


Fig. 43 (superior). Correlación de HDL-C y TG en controles varones.

Fig. 44 (inferior). Correlación de HDL-C y TG en epilépticos varones.

TABLA XX: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogénico en los distintos grupos estudiados

	CRL (n = 75)	VPA (n = 132)	CBZ (n = 58)	PB (n = 40)	PT (n = 80)
CT:	(125 - 272)	(113 - 323)	(135 - 291)	(146 - 276)	(125 - 290)
	187 ± 26	174 ± 30^{d}	193 ± 36$^{n.s.}$	201 ± 34^{a}	202 ± 37^{a}
HDL-C:	(32 - 83)	(30 - 90)	(42 - 91)	(32 - 90)	(29 - 93)
	56 ± 12	58 ± 13$^{n.s.}$	67 ± 14^{d}	61 ± 15^{a}	62 ± 15^{b}
CT/HDL-C:	(2.16 - 5.41)	(1.82 - 5.21)	(1.84 - 4.56)	(2.17 - 7.17)	(1.54 - 8.07)
	3.48 ± 0.82	3.13 ± 0.70^{c}	2.98 ± 0.64^{c}	3.49 ± 1.23$^{n.s.*}$	3.43 ± 1.03$^{n.s.*}$

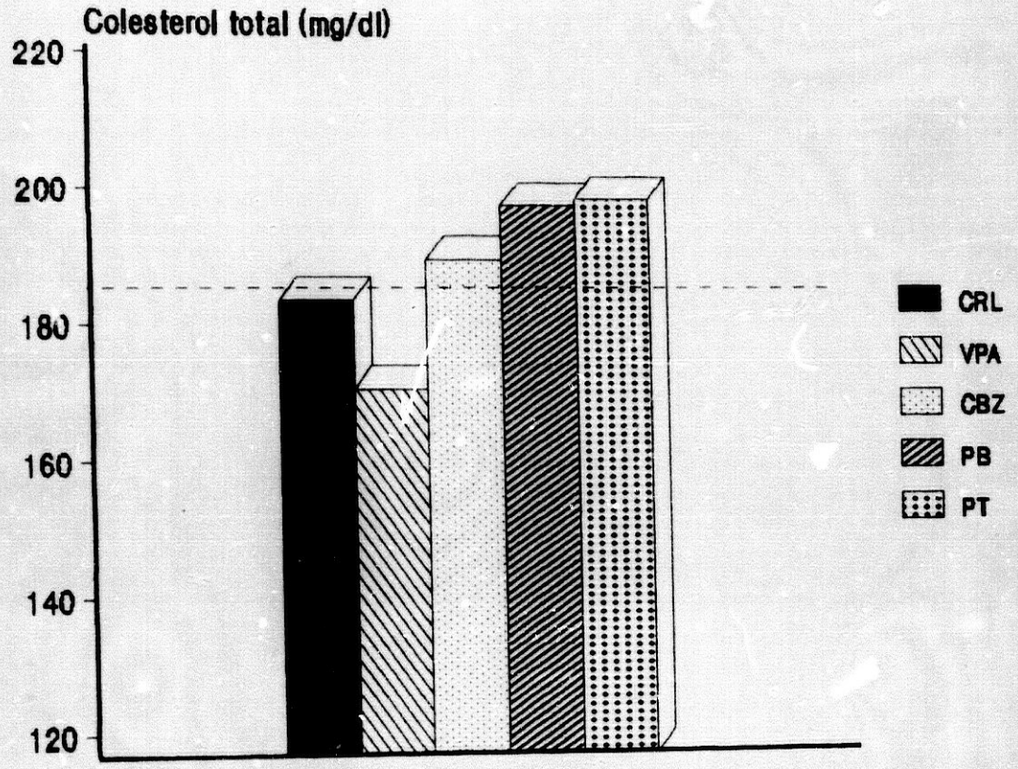


Fig. 45. Niveles de colesterol total en los distintos grupos de terapias.

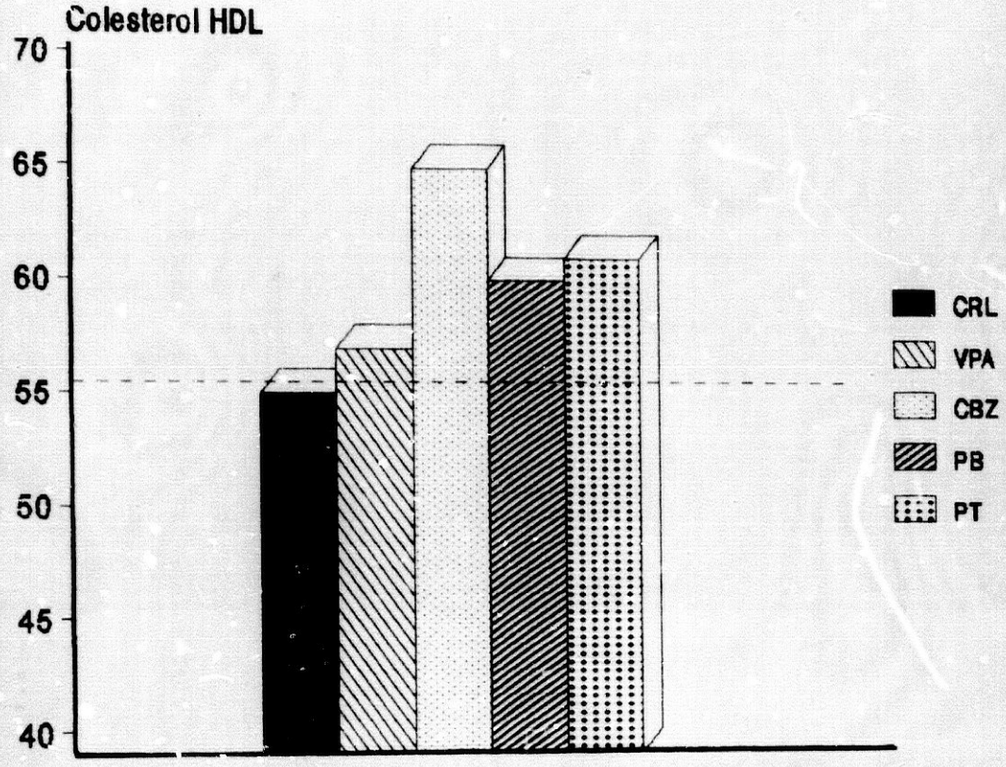


Fig. 46. Niveles de colesterol HDL en los distintos grupos de terapias.

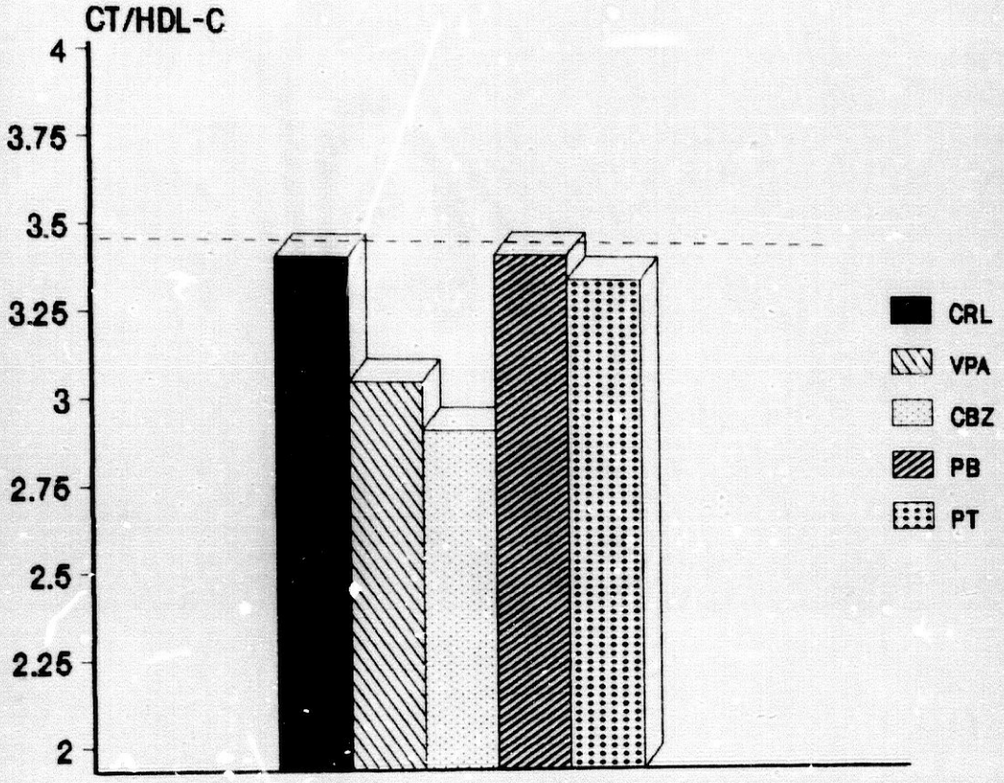


Fig. 47. Valores de la razón CT/HDL-C en los distintos grupos de terapias.

TABLA XXI: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol unido a lipoproteinas y triglicéridos en los distintos grupos estudiados.

	CRL (n = 75)	VPA (n = 48)	CBZ (n = 36)	PB (n = 19)	PT (n = 20)
CT:	(125 - 272)	(127 - 238)	(135 - 291)	(146 - 276)	(133 - 278)
	187 ± 26	170 ± 26^{c}	195 ± 38$^{n.s.}$	202 ± 40$^{n.s.}$	208 ± 36^{b}
TG:	(32 - 315)	(34 - 185)	(39 - 265)	(45 - 292)	(47 - 167)
	85 ± 50	78 ± 30$^{n.s.}$	93 ± 43^{a}	99 ± 58$^{n.s.*}$	108 ± 53^{b}
HDL-C:	(32 - 83)	(37 - 90)	(42 - 91)	(32 - 90)	(32 - 93)
	56 ± 12	57 ± 12$^{n.s.}$	66 ± 15^{c}	58 ± 14$^{n.s.}$	63 ± 20$^{n.s.*}$
LDL-C:	(61 - 184)	(57 - 149)	(46 - 187)	(82 - 194)	(73 - 179)
	114 ± 25	97 ± 23^{d}	111 ± 30$^{n.s}$	124 ± 36$^{n.s.}$	124 ± 28$^{n.s*}$
VLDL-C:	(6.4 - 63.0)	(6.8 - 31.6)	(7.8 - 53.0)	(9 - 58.4)	(9.4 - 33.4)
	16.9 ± 10.0	15.6 ± 5.9$^{n.s.}$	18.5 ± 8.6^{a}	19.8 ± 11.7$^{n.s*}$	21.5 ± 7.4^{b}

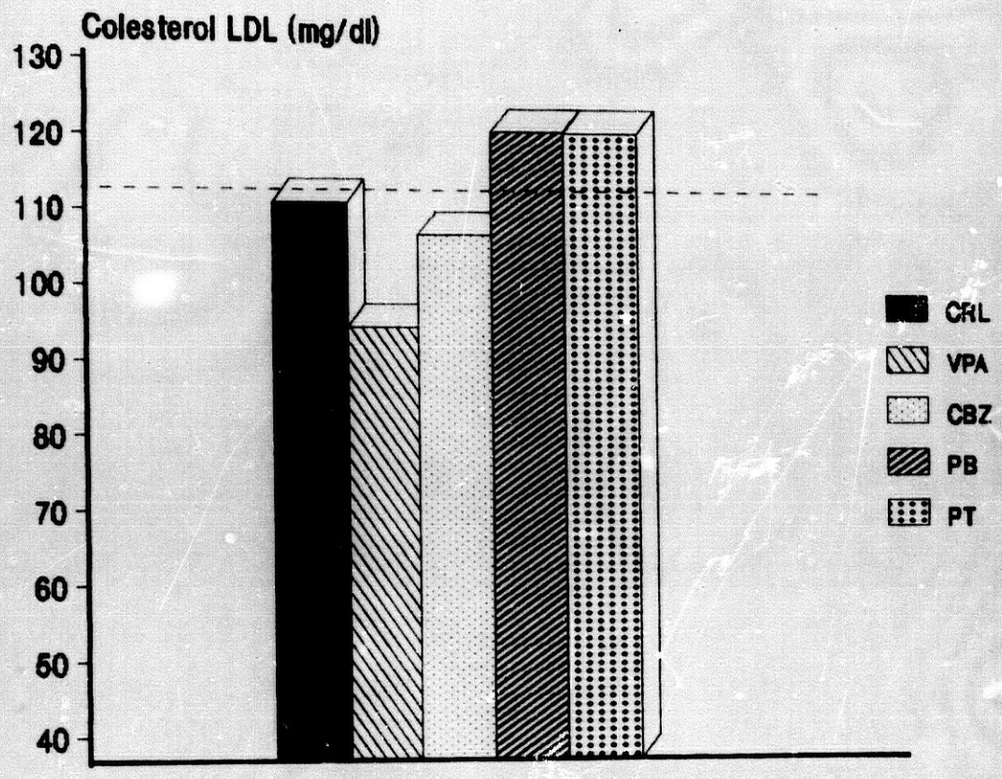


Fig. 48. Niveles de colesterol LDL en los distintos grupos de terapias.

TABLA XXII: Niveles plasmáticos de apoproteínas A y B en los distintos grupos estudiados.

	CRL (n = 60)	VPA (n = 93)	CBZ (n = 42)	PB (n = 28)	PT (n = 44)
Apo A:	(135 - 365)	(115 - 365)	(144 - 352)	(154 - 392)	(176 - 365)
	224 ± 46	244 ± 46[b]	250 ± 46[b]	252 ± 55[b]	249 ± 47[b]
Apo B:	(53 - 125)	(36 - 193)	(31 - 169)	(53 - 147)	(39 - 203)
	88 ± 18	82 ± 26[a]	91 ± 31[n.s.]	94 ± 24[n.s.]	99 ± 34[a]

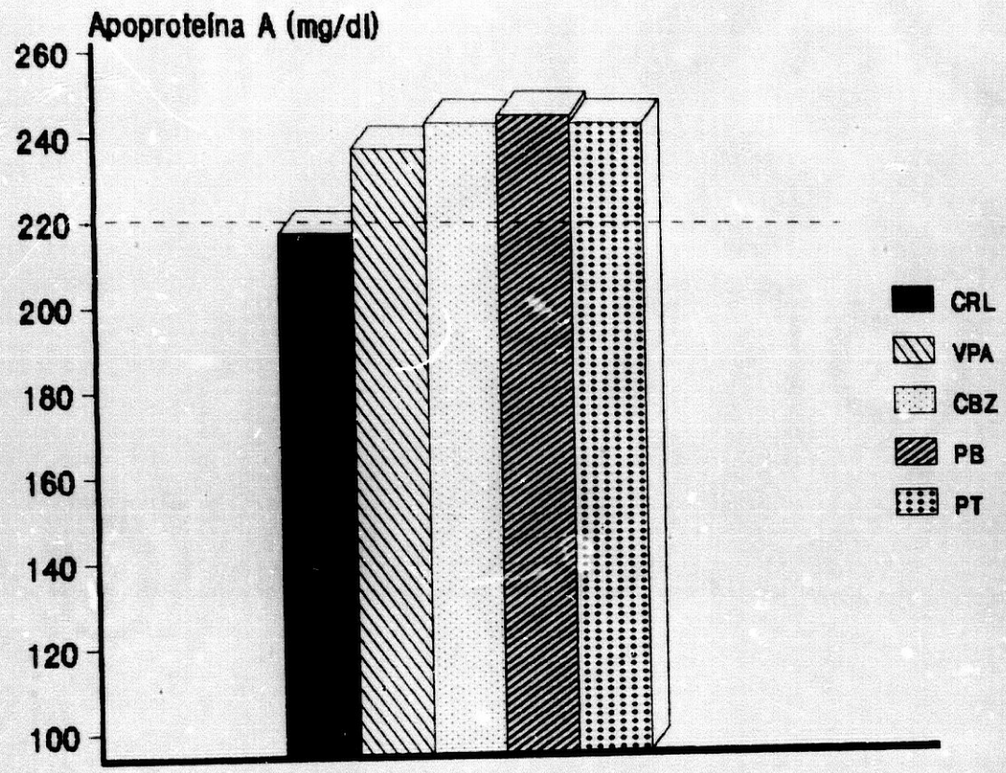


Fig. 49. Niveles de apoproteína A en los distintos grupos de terapias.

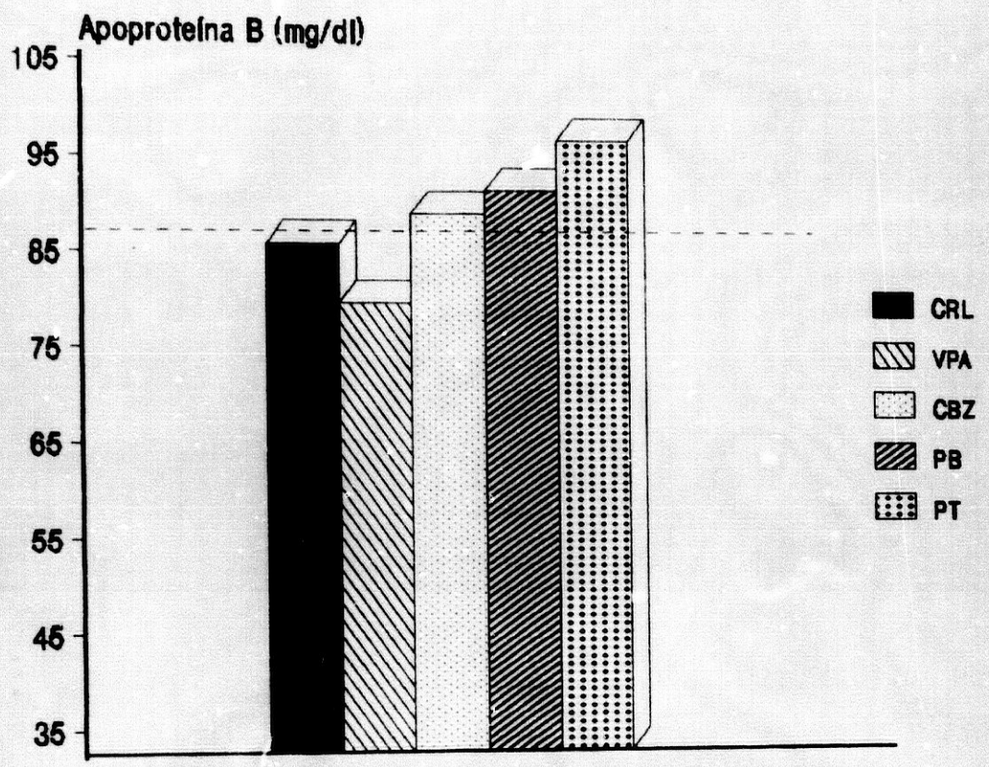
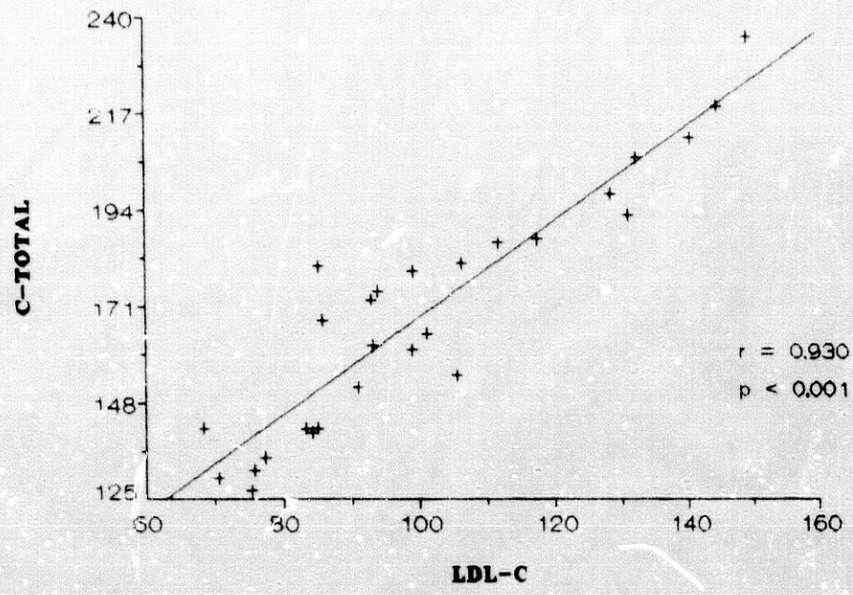


Fig. 50. Niveles de apoproteína B en los distintos grupos de terapias.

TABLA XXIII: Coeficientes de correlación de lipidos, fracciones lipoproteicas y apoproteinas plasmaticas en epilepticos en funcion de los distintos tipos de terapias

	VPA (n = 27)	CBZ (n = 22)	PB (n = 15)	PT (n = 11)
CT/LDL-C:	r = 0.930 p < 0.001	r = 0.919 p < 0.001	r = 0.955 p < 0.001	r = 0.869 p< 0.001
CT/HDL-C:	r = 0.428 p > 0.02	r = 0.369 n.s.	r = - 0.218 n.s.	r = 0.519 n.s.
LDL-C/HDL-C:	r = 0.122 n.s.	r = 0.071 n.s.	r = - 0.408 n.s.	r = 0.048 n.s.
HDL-C/TG:	r = - 0.085 n.s.	r = - 0.276 n.s.	r = - 0.589 p > 0.02	r = - 0.776 p > 0.001
HDL-C/Apo A:	r = 0.448 p > 0.01	r = 0.665 p < 0.001	r = 0.644 p> 0.001	r = 0.764 p> 0.001
LDL-C/Apo B:	r = 0.763 p < 0.001	r = 0.844 p < 0.001	r = 0.510 n.s.	r = 0.253 n.s.
Apo A/Apo B:	r = 0.409 p > 0.02	r = 0.073 n.s.	r = 0.136 n.s.	r = - 0.082 n.s.



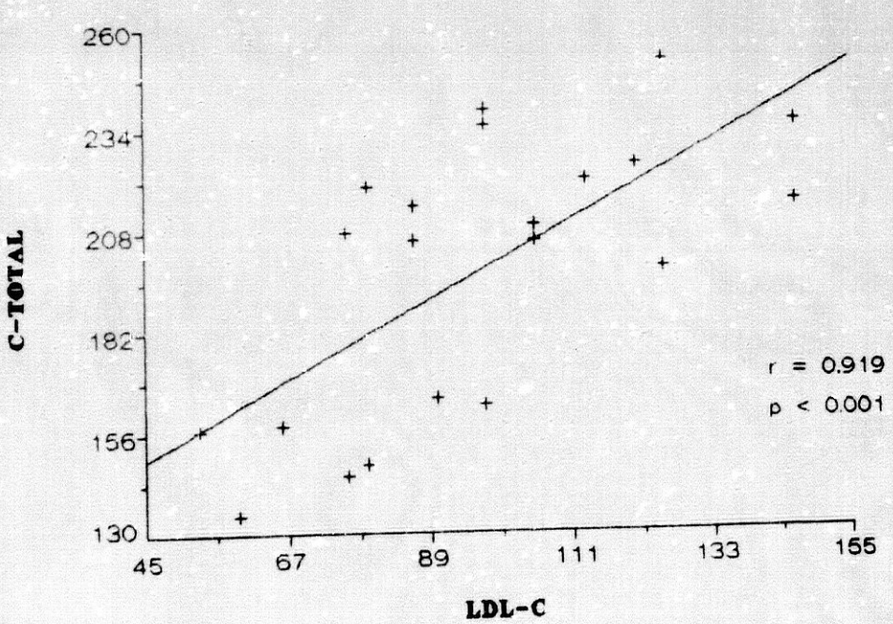
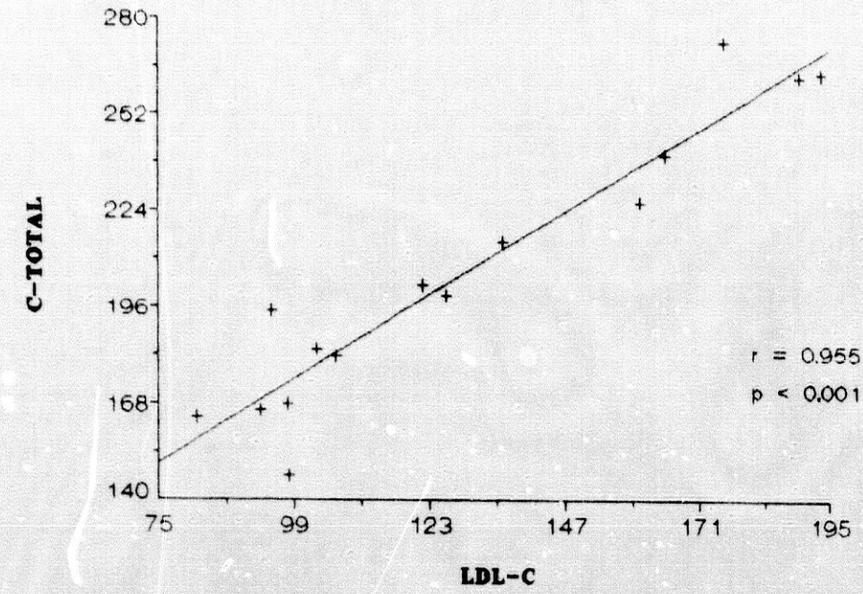


Fig. 51 (superior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos tratados con VPA.

Fig. 52 (inferior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos tratados con CBZ.



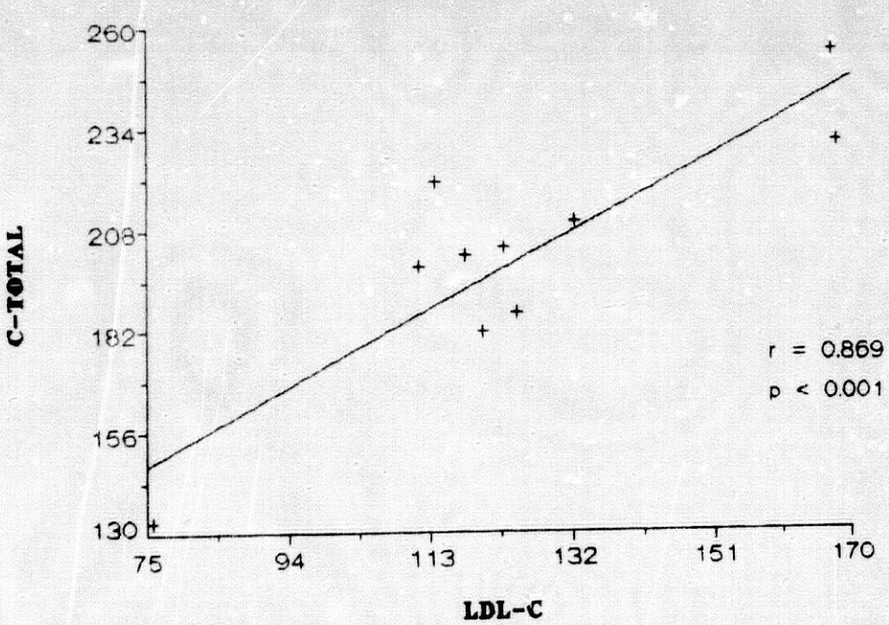
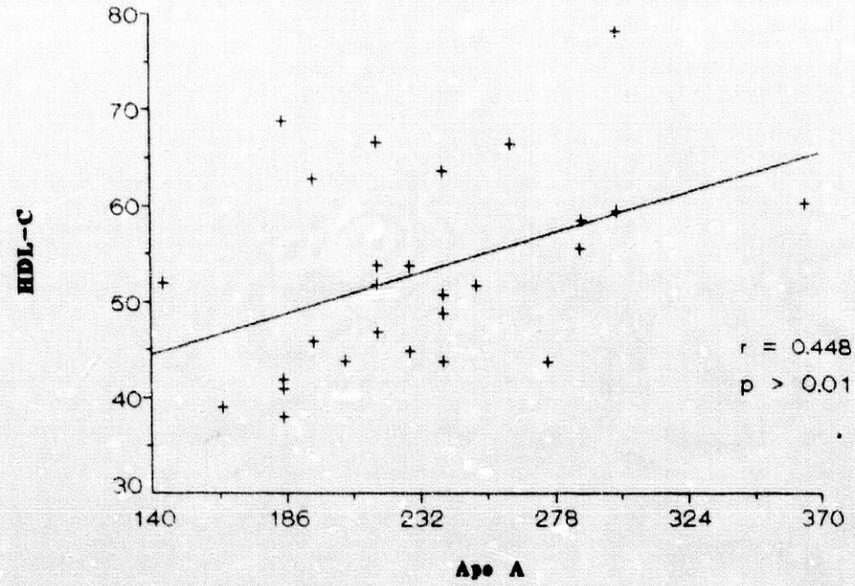


Fig. 53 (superior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos tratados con PB.

Fig. 54 (inferior). Correlación de CT y LDL-C en epilépticos tratados con PT.



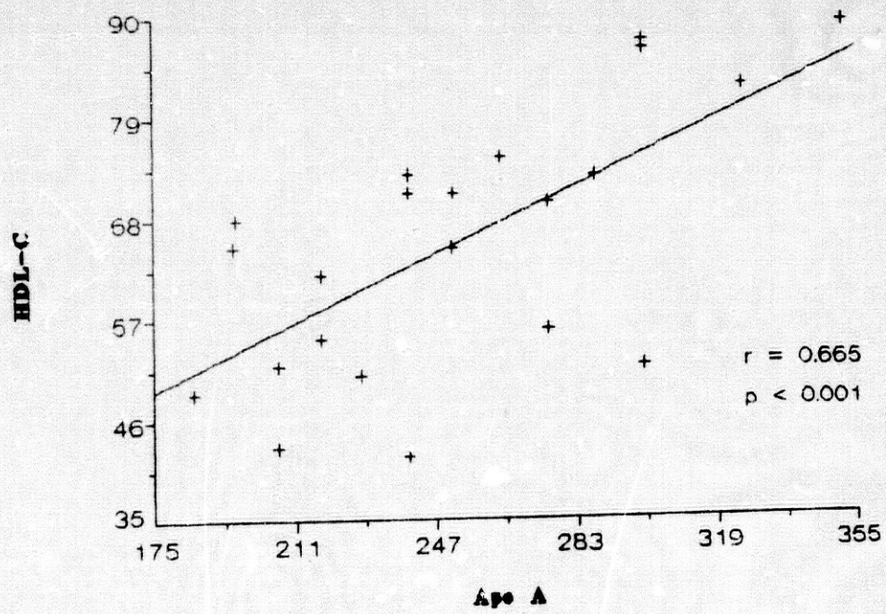
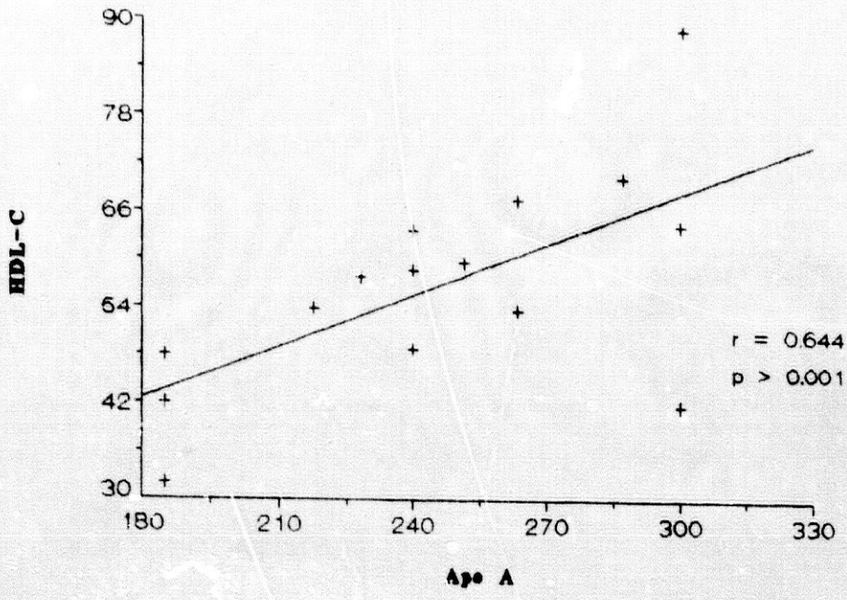


Fig. 55 (superior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos tratados con VPA.

Fig. 56 (inferior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos tratados con CBZ.



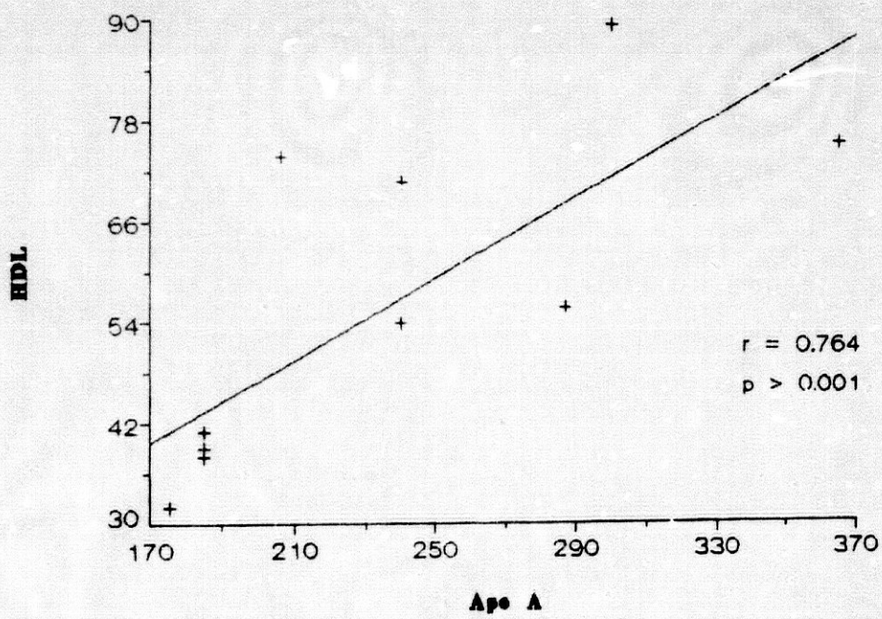
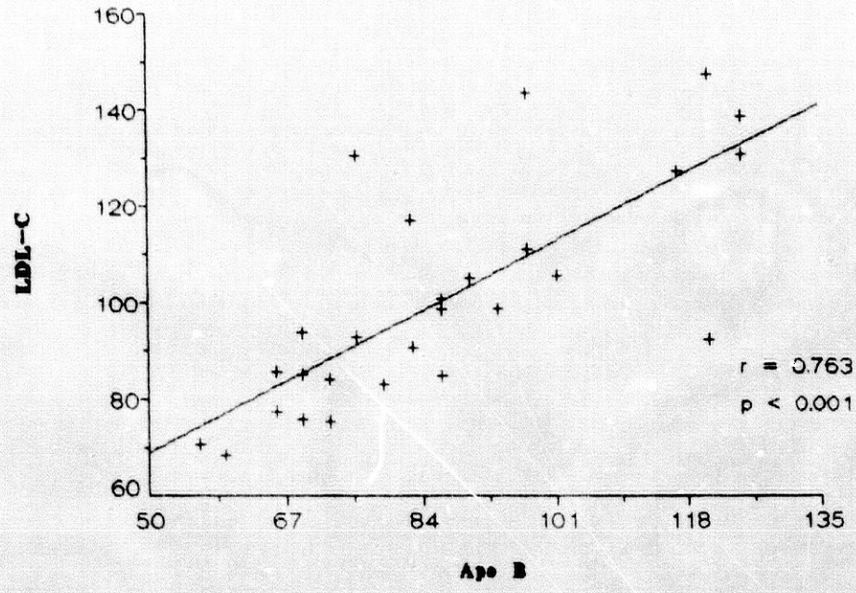


Fig. 57 (superior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos tratados con PB.

Fig. 58 (inferior). Correlación de HDL-C y apo A en epilépticos tratados con PT.



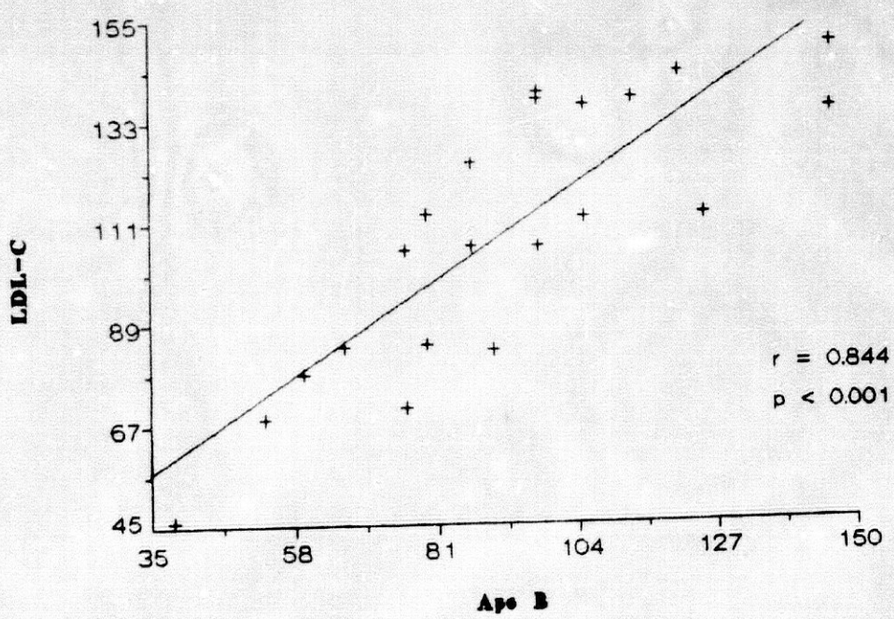
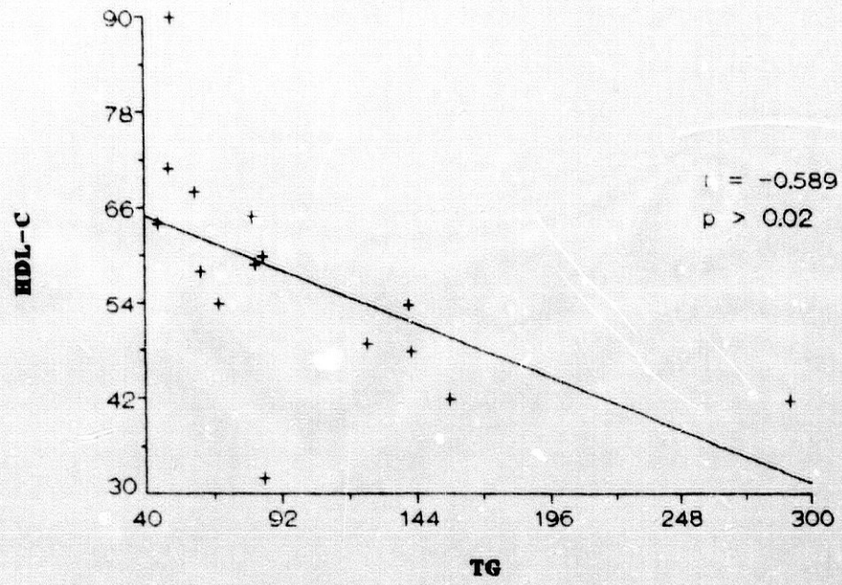


Fig. 59 (superior). Correlación de LDL-C y apo B en epilépticos tratados con VPA.

Fig. 60 (inferior). Correlación de LDL-C y apo B en epilépticos tratados con CBZ.



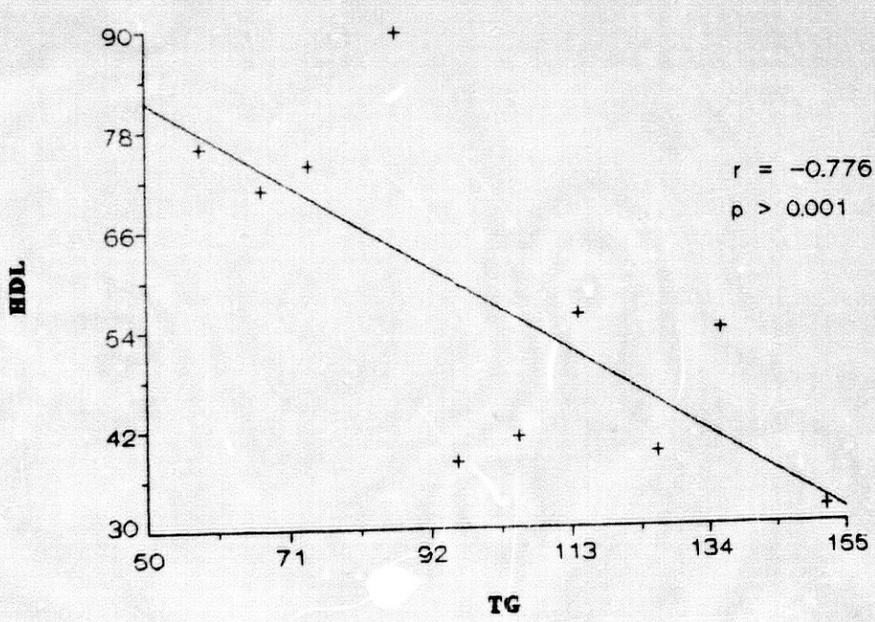
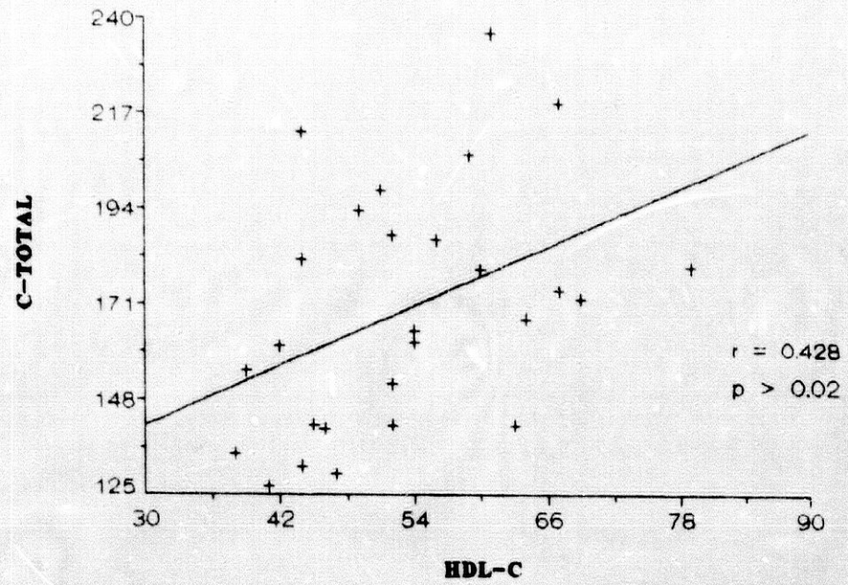


Fig. 61 (superior). Correlación de HDL-C y TG en epilépticos tratados con PB.

Fig. 62 (inferior). Correlación de HDL-C y TG en epilépticos tratados con PT.



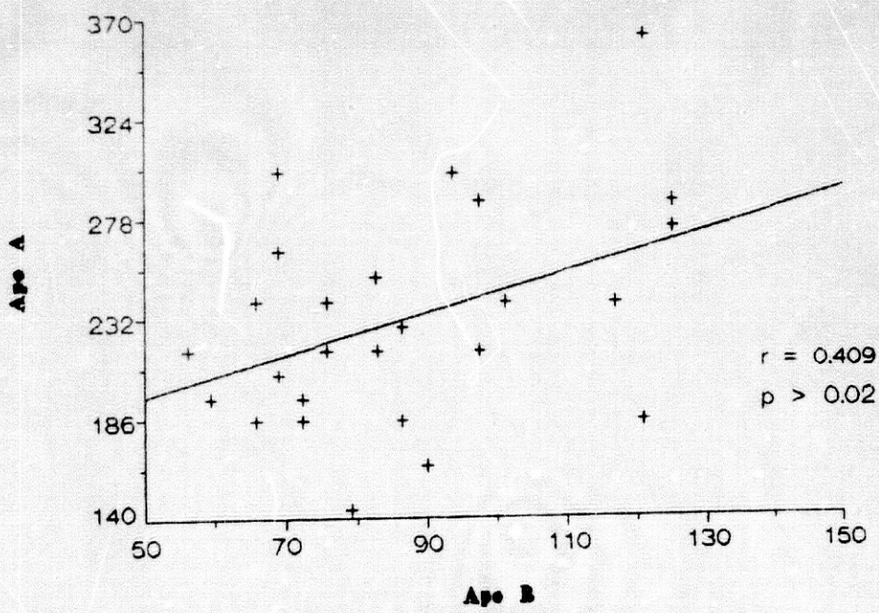


Fig. 63 (superior). Correlación de CT y HDL-C en epilépticos tratados con VPA.

Fig. 64 (inferior). Correlación de apo A y apo B en epilépticos tratados con VPA.

TABLA XXIV: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogenico en los distintos grupos estudiados en niños.

	CRL (n = 43)	VPA (n = 96)	CBZ (n = 28)	PB (n = 27)	PT (n = 33)
CT:	(145 - 232)	(113 - 236)	(135 - 280)	(146 - 233)	(125 - 266)
	187 ± 20	169 ± 25[d]	189 ± 35[n.s.]	187 ± 25[n.s.]	192 ± 37[n.s.]
HDL-C:	(40 - 79)	(30 - 90)	(43 - 90)	(32 - 90)	(29 - 90)
	56 ± 11	59 ± 14[n.s.]	68 ± 12[d]	63 ± 14[a]	59 ± 14[n.s.]
CT/HDL-C:	(2.27 - 5.10)	(1.82 - 4.94)	(1.84 - 4.56)	(2.17 - 5.83)	(1.54 - 8.07)
	3.44 ± 0.75	3.01 ± 0.64[c]	2.86 ± 0.67[c]	3.11 ± 0.78[a]	3.48 ± 1.21[n.s.]

TAB. A XXV: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol unido a lipoproteinas y triglicéridos en los distintos grupos estudiados en niños.

	CRL (n = 43)	VPA (n = 30)	CBZ (n = 18)	PB (n = 11)	PT (n = 10)
CT:	(145 - 232)	(127 - 221)	(135 - 240)	(146 - 217)	(133 - 266)
	187 ± 20	167 ± 25^{c}	188 ± 35$^{n.s.}$	180 ± 23$^{n.s.}$	205 ± 35^{a}
TG:	(32 - 172)	(34 - 117)	(39 - 169)	(49 - 141)	(58 - 167)
	70 ± 27	69 ± 21$^{n.s.}$	81 ± 34$^{n.s.*}$	87 ± 34^{a}	108 ± 37^{c}
HDL-C	(40 - 79)	(38 - 90)	(43 - 90)	(32 - 90)	(32 - 90)
	56 ± 11	60 ± 12$^{n.s.}$	65 ± 13^{b}	59 ± 16$^{n.s.}$	59 ± 20$^{n.s.}$
LDL-C:	(69 - 160)	(57 - 145)	(46 - 151)	(82 - 130)	(76 -179)
	117 ± 22	94 ± 22^{d}	107 ± 31$^{n.s.}$	103 ± 17^{a}	125 ± 30$^{n.s.}$
VLDL-C:	(6.4 - 34.4)	(6.8 - 23.4)	(7.8 - 33.8)	(9.8 - 28.2)	(11.6 - 33.4)
	14.0 ± 5.5	13.7 ± 4.2$^{n.s.}$	16.3 ± 6.7$^{n.s.*}$	17.3 ± 6.7^{a}	21.5 ± 7.4^{c}

TABLA XXVI: Niveles plasmáticos de apoproteinas A y B en los distintos grupos estudiados en niños.

	CRL (n = 29)	VPA (n = 65)	CBZ (n = 22)	PB (n = 18)	PT (n = 19)
Apo A:	(164 - 365)	(144 - 339)	(185 - 326)	(185 - 392)	(176 - 365)
	233 ± 47	247 ± 42 n.s.*	247 ± 39 n.s.*	265 ± 57 a	247 ± 44 n.s.
Apo B:	(53 - 117)	(36 - 125)	(31 - 146)	(53 - 147)	(39 - 169)
	87 ± 19	76 ± 22 b	86 ± 30 n.s.	88 ± 25 n.s.	89 ± 33 n.s.

TABLA XXVII: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogenico en los distintos grupos estudiados en adultos.

	CRL (n = 32)	VPA (n = 36)	CBZ (n = 30)	PB (n = 13)	PT (n = 47)
CT:	(125 - 272)	(126 - 323)	(139 - 291)	(166 - 276)	(143 - 290)
	186 ± 33	185 ± 38 n.s.	197 ± 36 n.s.	229 ± 34 c	209 ± 35 b
HDL- C:	(32 - 83)	(34 - 81)	(42 - 91)	(36 - 89)	(32 - 93)
	55 ± 13	55 ± 12 n.s.	66 ± 15 b	58 ± 15 n.s.	65 ± 15 b
CT/HDL-C:	(2.16 - 5.41)	(2.05 - 5.21)	(1.88 - 4.19)	(2.59 - 7.17)	(2.11 - 5.84)
	3.54 ± 0.91	3.45 ± 0.78 n.s.	3.08 ± 0.61 a	4.29±1.62 n.s.	3.38 ± 0.85 n.s.

TABLA XXVIII: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol unido a lipoproteinas y triglicéridos en los distintos grupos estudiados en adultos.

	CRL (n = 32)	VPA (n = 18)	CBZ (n = 18)	PB (n = 8)	PT (n = 10)
CT:	(125 - 272)	(129 - 238)	(139 - 291)	(166 - 276)	(158 - 278)
	186 ± 33	174 ± 29 n.s.*	202 ± 40 n.s.*	231 ± 39 b	211 ± 38 a
TG:	(41 - 315)	(40 - 158)	(45 - 265)	(45 - 292)	(47 - 162)
	105 ± 65	94 ± 35 n.s.	104 ± 49 n.s.	116 ± 81 n.s.	107 ± 39 n.s.
HDL-C:	(32 - 83)	(37 - 74)	(42 - 91)	(42 - 70)	(32 - 93)
	55 ± 13	52 ± 11 n.s.	66 ± 16 a	56 ± 11 n.s.	67 ± 21 a
LDL-C:	(61 - 184)	(58 - 149)	(68 - 187)	(93 - 194)	(73 - 167)
	110 ± 29	103 ± 24 n.s.	115 ± 31 n.s.	152 ± 38 b	123 ± 29 n.s.*
VLDL-C:	(8.2 - 63.0)	(8.0 - 31.6)	(9.0 - 53.0)	(9.0 - 58.4)	(9.4 - 32.4)
	20.9 ± 12.9	18.8 ± 7.0 n.s.	20.7 ± 9.8	23.2 ± 16.2 n.s.	21.4 ± 7.9 n.s.

TABLA XXIX: Niveles plasmáticos de apoproteinas A y B en los distintos grupos estudiados en adultos.

	CRL (n = 31)	VPA (n = 28)	CBZ (n = 20)	PB (n = 10)	PT (n = 25)
Apo A:	(139 - 313)	(115 - 365)	(144 - 352)	(154 - 300)	(176 - 338)
	215 ± 44	237 ± 54$^{n.s.*}$	253 ± 53^{b}	228 ± 46$^{n.s.}$	250 ± 50^{b}
Apo B:	(53 - 125)	(40 - 193)	(33 - 169)	(79 - 129)	(45 - 203)
	89 ± 19	95 ± 31$^{n.s.}$	98 ± 32$^{n.s.}$	104 ± 21^{a}	107 ± 33^{b}

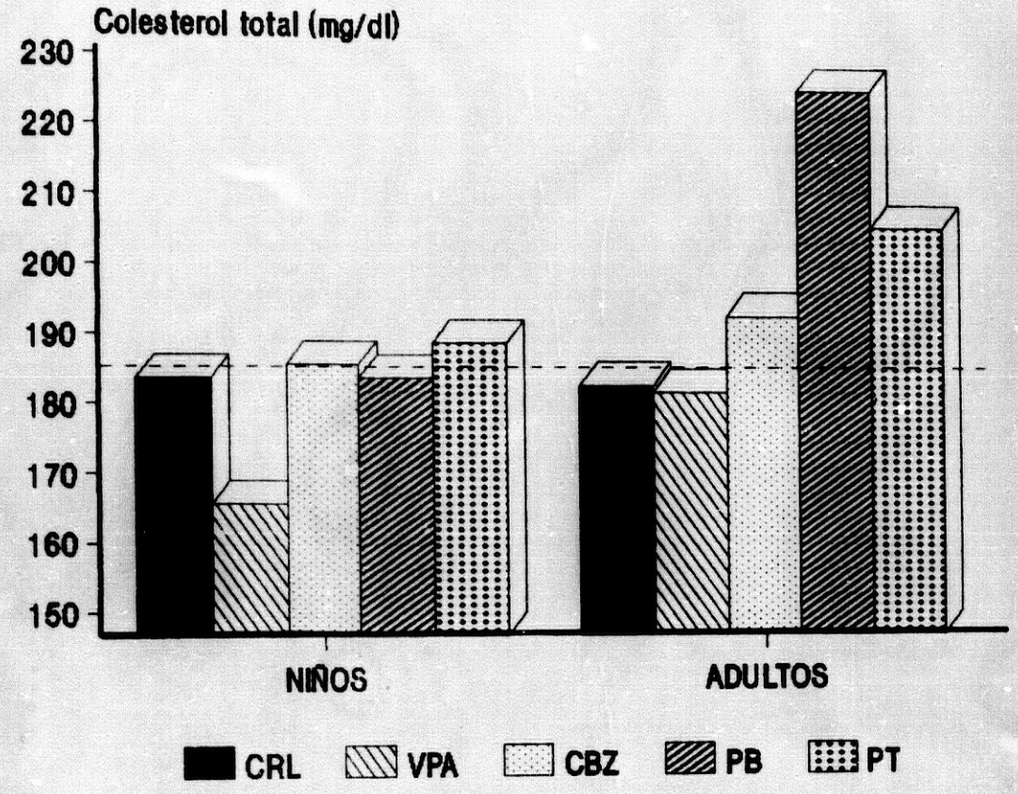


Fig. 65. Niveles de colesterol total en niños y en adultos para los distintos grupos de terapias.

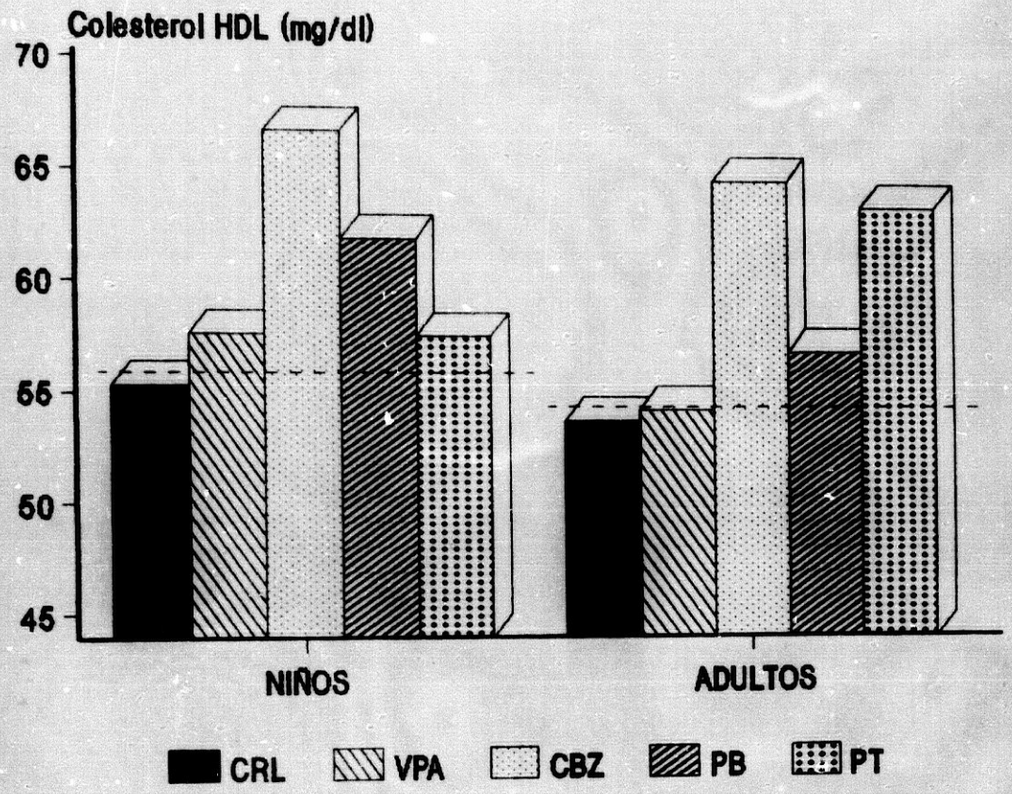


Fig. 66. Niveles de colesterol HDL en niños y en adultos para los distintos grupos de terapias.

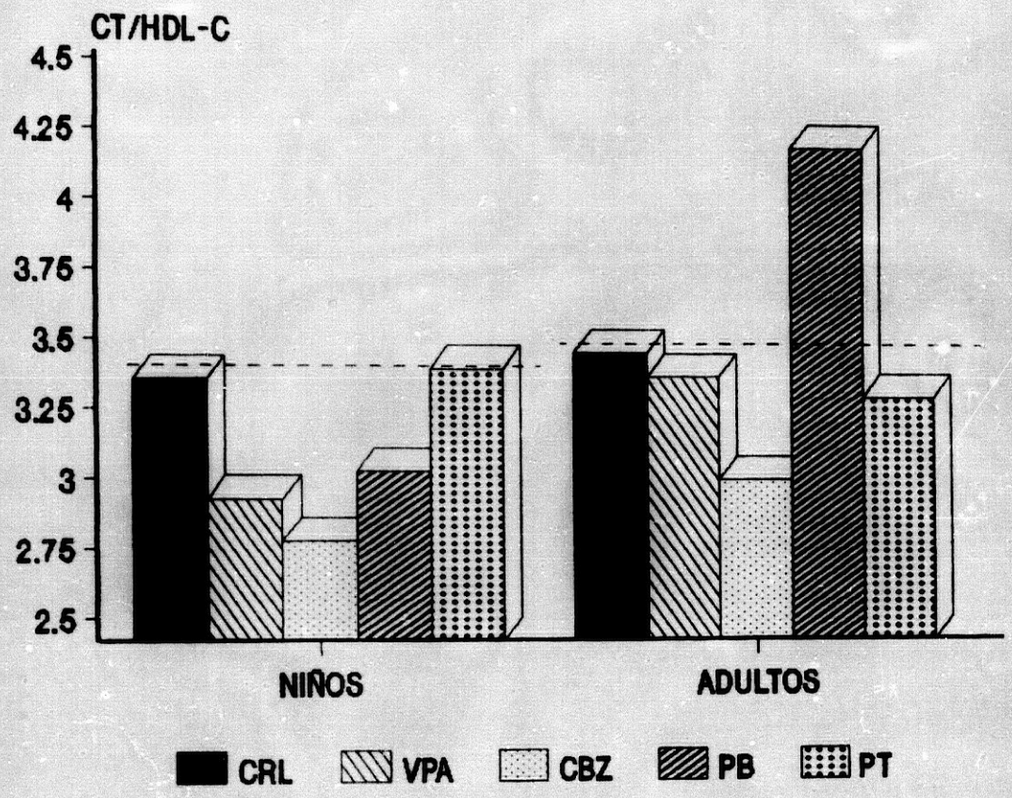


Fig. 67. Valores de la razón CT/HDL-C en niños y en adultos para los distintos grupos de terapias.

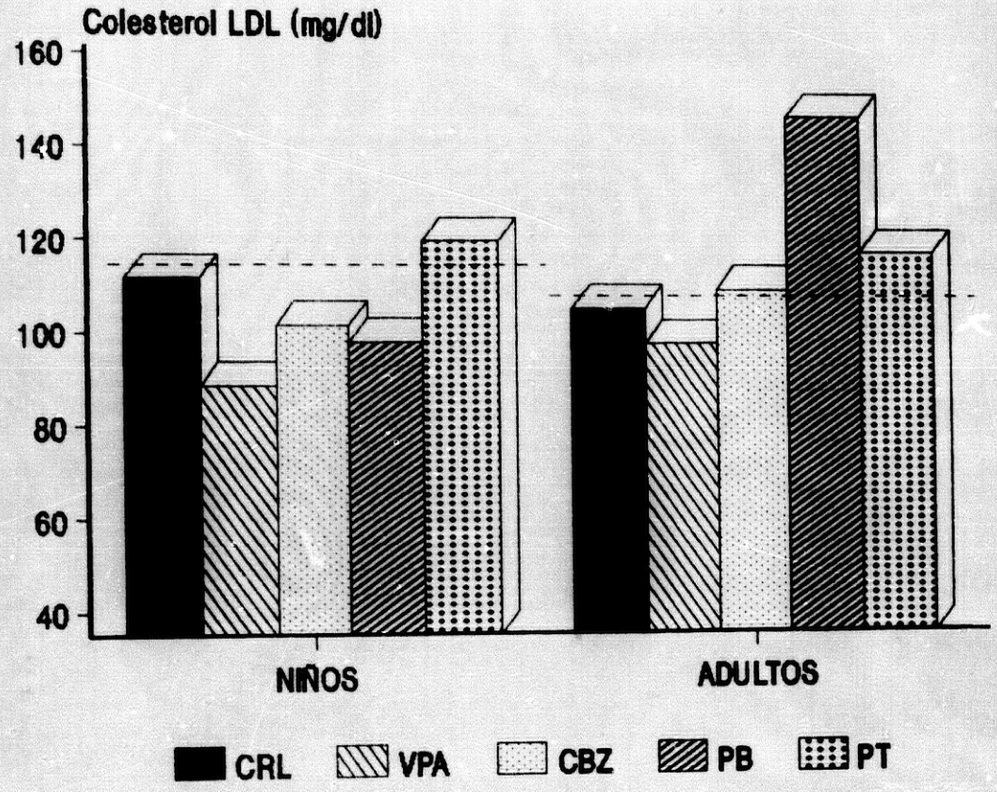


Fig. 68. Niveles de colesterol LDL en niños y en adultos para los distintos grupos de terapias.

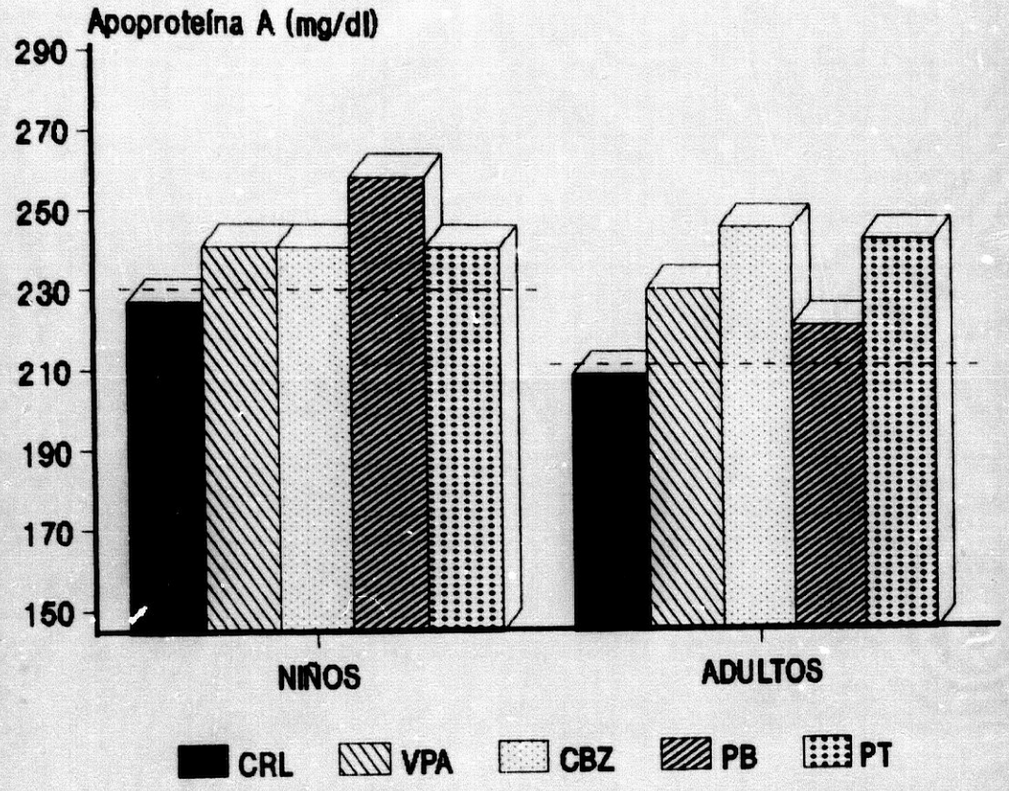


Fig. 69. Niveles de apoproteína A en niños y en adultos para los distintos grupos de terapias.

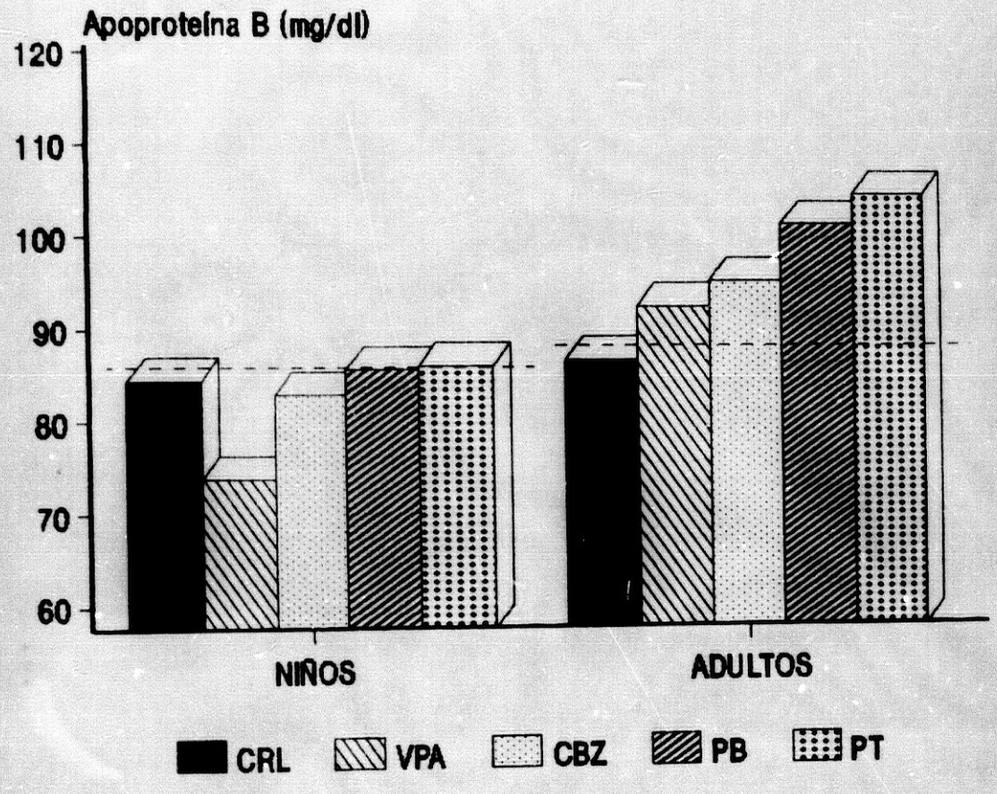


Fig. 70. Niveles de apoproteína B en niños y en adultos para los distintos grupos de terapias.

TABLA XXX: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogenico en los distintos grupos estudiados en hembras

	CRL (n = 37)	VPA (n = 66)	CBZ (n = 30)	PB (n = 19)	PT (n = 42)
CT:	(125 - 272)	(113 - 323)	(147 - 280)	(168 - 276)	(129 - 280)
	189 ± 30	175 ± 34[b]	198 ± 31[n.s.]	204 ± 27[a]	206 ± 35[a]
HDL-C	(32 - 83)	(30 - 90)	(34 - 90)	(42 - 90)	(32 - 93)
	56 ± 12	58 ± 14[n.s.]	68 ± 15[c]	67 ± 12[b]	68 ± 15[c]
CT/HDL-C:	(2.16 - 5.25)	(1.99 - 5.21)	(1.88 - 5.97)	(2.23 - 6.57)	(1.54 - 5.95)
	3.49 ± 0.81	3.14 ± 0.74[b]	3.07 ± 0.86[b]	3.19 ± 0.94[a]	3.18 ± 0.95[b]

TABLA XXXI: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol unido a lipoproteinas y triglicéridos en los distintos grupos estudiados en hembras.

	CRL (n = 37)	VPA (n = 24)	CBZ (n = 19)	PB (n = 8)	PT (n = 11)
CT:	(125 ± 272) 189 ± 30	(130 - 238) 167 ± 26^{b}	(148 - 240) 202 ± 29^{a}	(168 - 276) 205 ± 34$^{n.s.}$	(158 - 278) 216 ± 31^{b}
TG:	(40 - 315) 84 ± 50	(34 - 139) 76 ± 29$^{n.s.}$	(45 - 169) 85 ± 34$^{n.s.}$	(59 - 292) 113 ± 78$^{n.s.*}$	(47 - 162) 101 ± 39$^{n.s.*}$
HDL-C:	(32 - 83) 56 ± 12	(38 - 79) 58 ± 11$^{n.s.}$	(42 - 90) 67 ± 15^{b}	(42 - 74) 61 ± 11$^{n.s.}$	(32 - 93) 71 ± 21^{b}
LDL-C:	(61 - 184) 116 ± 29	(57 - 149) 93 ± 21^{c}	(77 - 151) 118 ± 24$^{n.s.}$	(84 - 176) 122 ± 28$^{n.s.}$	(73 - 168) 124 ± 26$^{n.s.}$
VLDL-C:	(8.0 - 64.0) 16.8 ± 9.9	(6.8 - 27.8) 15.1 ± 5.8$^{n.s.}$	(9.0 - 33.8) 17.1 ± 6.8$^{n.s.}$	(11.8 - 58.4) 22.7 ± 15.6$^{n.s.*}$	(9.4 - 32.4) 20.2 ± 7.7$^{n.s*}$

TABLA XXXII: Niveles plasmáticos de apoproteínas A y B en los distintos grupos estudiados en hembras.

	CRL (n = 30)	VPA (n = 51)	CBZ (n = 21)	PB (n = 12)	PT (n = 23)
Apo A	(135 - 300)	(115 - 365)	(174 - 352)	(154 - 300)	(175 - 338)
	221 ± 43	243 ± 53[a]	251 ± 48[a]	244 ± 43[n.s.*]	253 ± 46[b]
Apo B	(53 - 125)	(41 - 193)	(47 - 146)	(53 - 129)	(39 - 146)
	87 ± 19	86 ± 27[n.s.]	96 ± 27[n.s.]	85 ± 19[n.s.]	91 ± 30[n.s.]

TABLA XXXIII: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogenico en los distintos grupos estudiados en varones

	CRL (n = 38)	VPA (n = 66)	CBZ (n = 28)	PB (n = 21)	PT (n = 38)
CT:	(144 - 249)	(121 - 236)	(135 - 291)	(146 - 267)	(125 - 290)
	184 ± 21	173 ± 25[b]	187 ± 39[n.s.]	198 ± 40[n.s.]	197 ± 38[n.s.]
HDL-C:	(34 - 79)	(33 - 90)	(43 - 91)	(32 - 90)	(29 - 80)
	55 ± 12	58 ± 13[n.s.]	65 ± 14[b]	57 ± 15[n.s.]	55 ± 12[n.s.]
CT/HDL-C:	(2.27 - 5.41)	(1.82 - 4.94)	(1.84 - 4.19)	(2.17 - 7.17)	(2.09-8.07)
	3.48 ± 0.84	3.11 ± 0.68[a]	2.97 ± 0.64[a]	3.77 ± 1.41	3.70±1.06[n.s.]

TABLA XXXIV: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol unido a lipoproteinas y triglicéridos en los distintos grupos estudiados en varones.

	CRL (n = 38)	VPA (n = 24)	CBZ (n = 17)	PB (n = 11)	PT (n = 9)
CT:	(144 - 249)	(127 - 221)	(135 - 291)	(146 - 267)	(133 - 266)
	184 ± 21	172 ± 27[a]	187 ± 45[n.s.]	199 ± 45[n.s.]	198 ± 41[n.s.]
TG :	(32 - 257)	(40 - 158)	(39 - 265)	(45 - 157)	(58 - 167)
	85 ± 51	81 ± 31[n.s.]	101 ± 51[a]	89 ± 40[n.s.]	1 ± 36[b]
HDL-C:	(34 - 79)	(37 - 90)	(43 - 91)	(32 - 90)	(32 - 76)
	55 ± 12	55 ± 13[n.s.]	64 ± 14[a]	56 ± 16[n.s.]	52 ± 15[n.s.]
LDL-C:	(69 - 173)	(58 - 145)	(46 - 187)	(82 - 194)	(76 - 179)
	112 ± 21	101 ± 25[a]	102 ± 35[n.s.*]	125 ± 43[n.s.]	123 ± 32[n.s.]
VLDL-C:	(6.4 - 51.4)	(8.0 - 31.6)	(7.8 - 53.0)	(9.0 - 31.4)	(11.6 - 33.4)
	17.1 ± 10.1	16.1 ± 6.2[n.s.]	20.1 ± 10.2[a]	17.7 ± 8.0[n.s.]	23.0 ± 7.2[b]

TABLA XXXV: Niveles plasmáticos de apoproteinas A y B en los distintos grupos estudiados en varones

	CRL (n = 30)	VPA (n = 42)	CBZ (n = 21)	PB (n = 16)	PT (n = 21)
Apo A	(135 - 365)	(185 - 339)	(144 - 338)	(185 - 392)	(176 - 365)
	226 ± 49	245 ± 37[a]	248 ± 44[a]	257 ± 64[a]	244 ± 49[n.s.*]
Apo B	(53 - 125)	(36 - 125)	(31 - 169)	(56 - 147)	(53 - 203)
	90 ± 18	77 ± 25[b]	87 ± 35[n.s.]	101 ± 26[n.s.*]	108 ± 36[a]

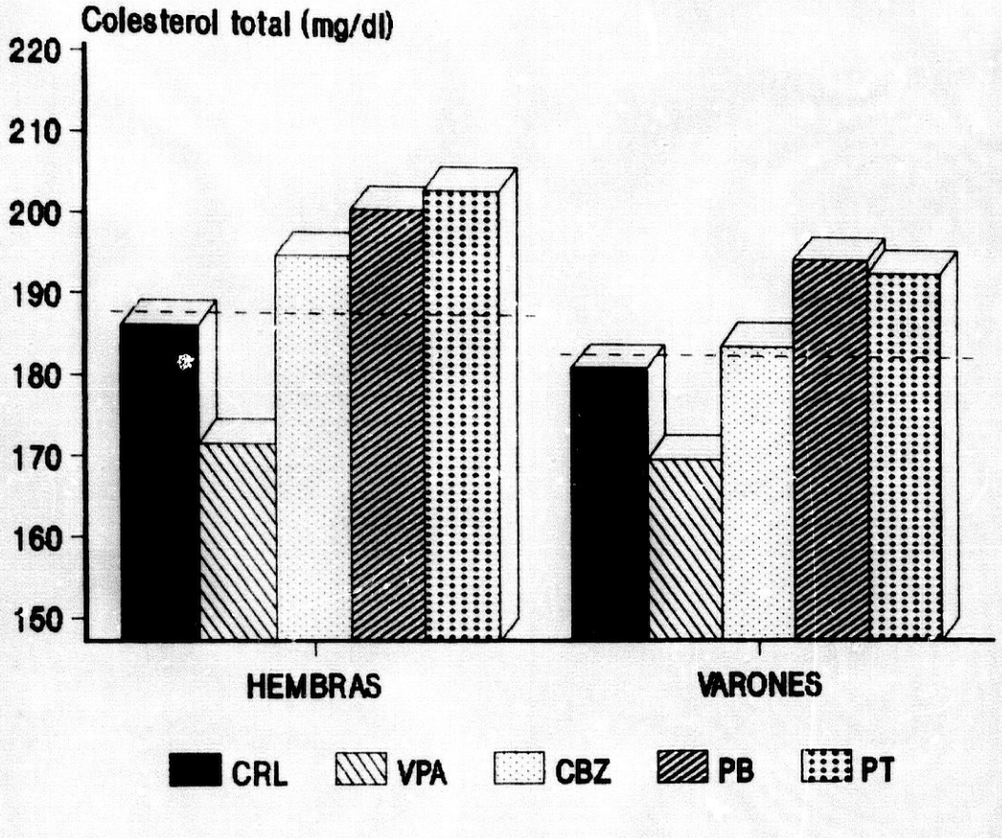


Fig. 71. Niveles de colesterol total en función del sexo para los distintos grupos de terapias.

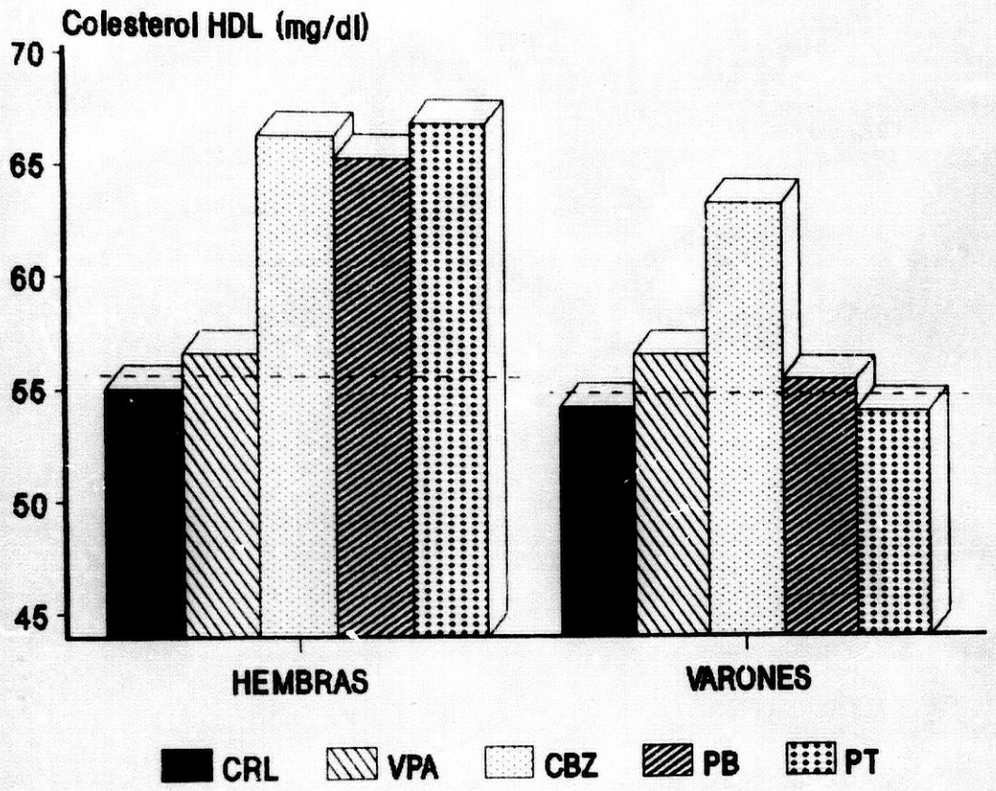


Fig. 72. Niveles de colesterol HDL en función del sexo para los distintos grupos de terapias.

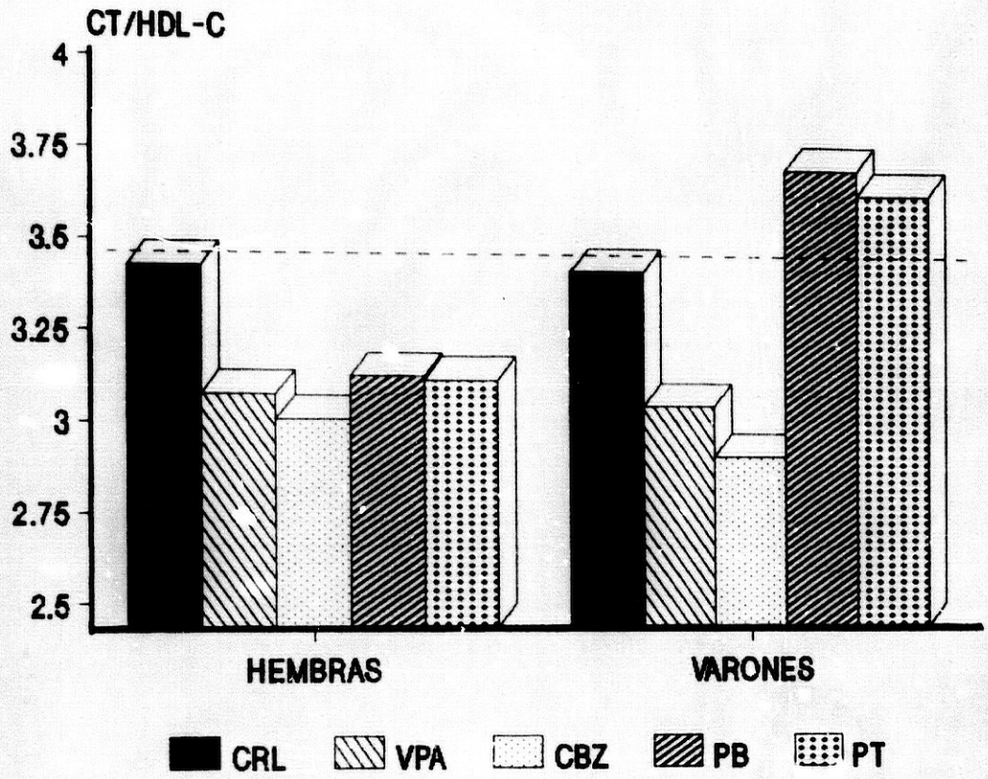


Fig. 73. Valores de la razón CT/HDL-C en función del sexo para los distintos grupos de terapias.

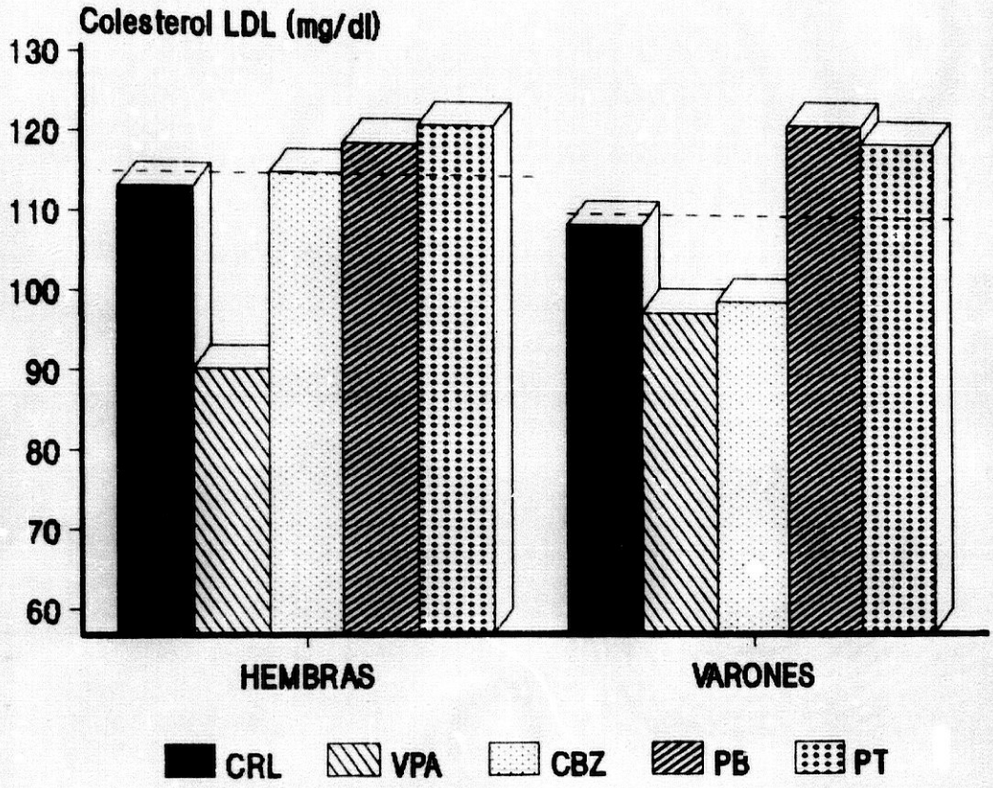


Fig. 74. Niveles de colesterol LDL en función del sexo para los distintos grupos de terapias.

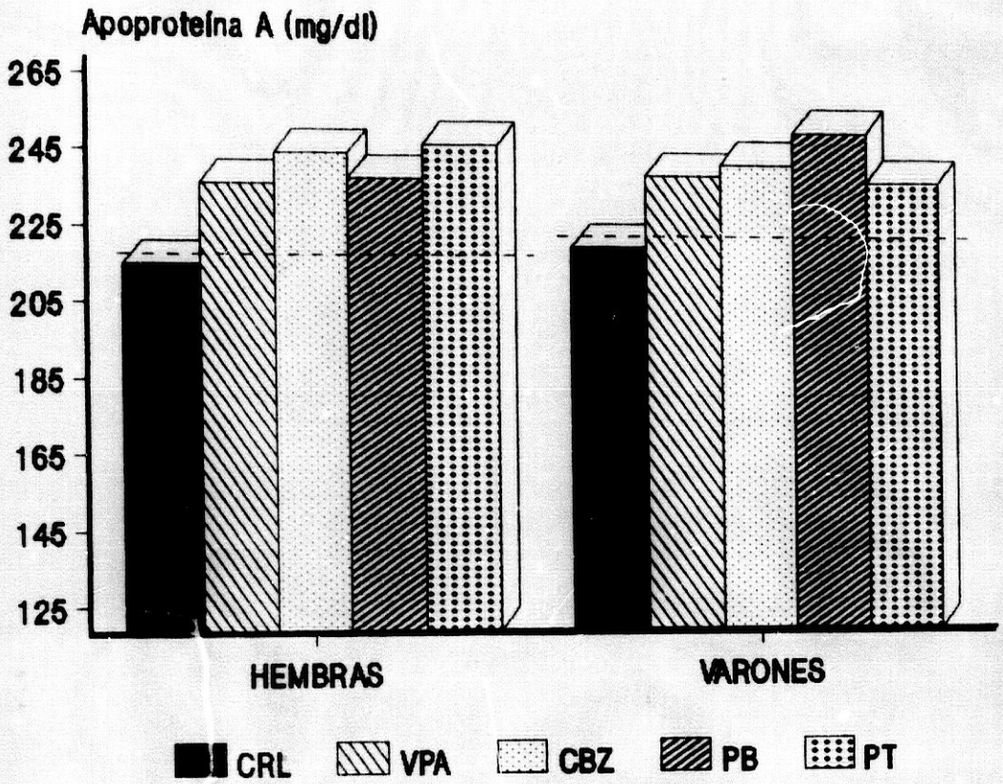


Fig. 75. Niveles de apoproteína A en función del sexo para los distintos grupos de terapias.

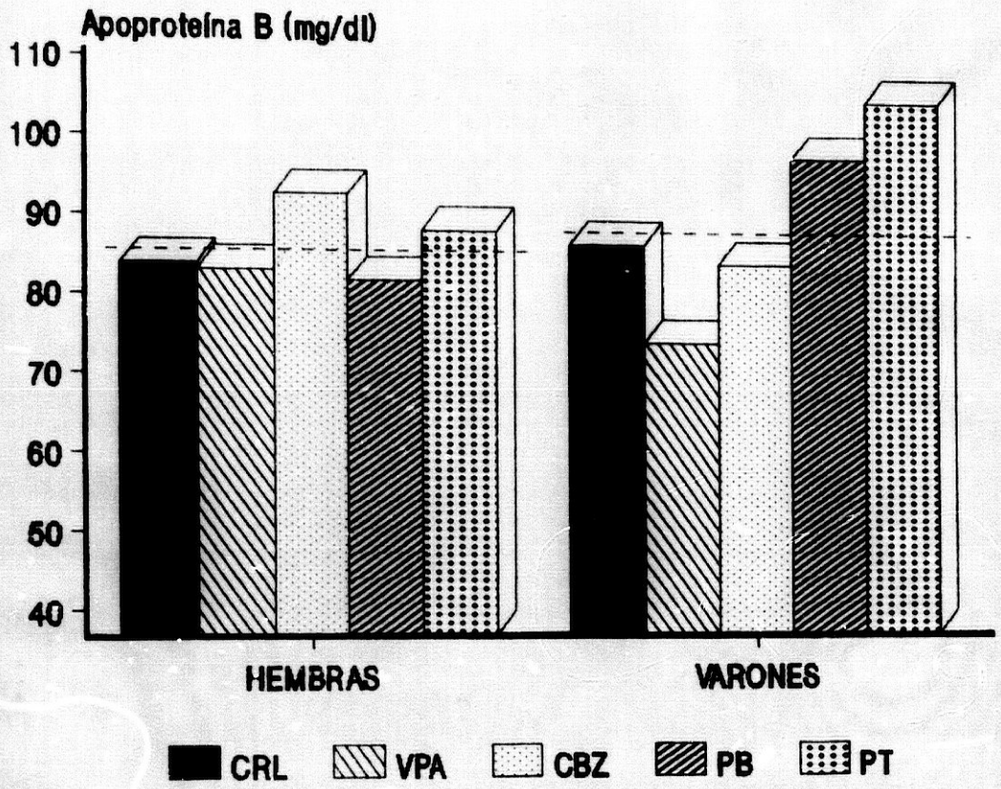


Fig. 76. Niveles de apoproteína B en función del sexo para los distintos grupos de terapias.

TABLA XXXVI: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogenico en los distintos grupos estudiados en niñas.

	CRL (n = 21)	VPA (n = 43)	CBZ (n = 16)	PB (n = 13)	PT (n = 13)
CT:	(145 - 232)	(113 - 230)	(147 - 280)	(168 - 232)	(129 - 246)
	194 ± 22	164 ± 25[d]	199 ± 35[n.s.]	195 ± 20[n.s.]	196 ± 33[n.s.]
HDL-C:	(42 - 74)	(30 - 90)	(51 - 90)	(49 - 90)	(32 - 90)
	55 ± 9	57 ± 14[n.s.]	68 ± 12[c]	66 ± 11[b]	63 ± 17[n.s.*]
CT/HDL-C:	(2.34 - 4.81)	(1.99 - 4.80)	(2.18 - 4.56)	(2.23 - 4.08)	(1.54 - 5.95)
	3.60 ± 0.68	2.99 ± 0.69[c]	3.00 ± 0.70[b]	3.01 ± 0.54[b]	3.37 ± 1.26[n.s.*]

TABLA XXXVII: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogenico en los distintos grupos estudiados en niños

	CRL (n = 22)	VPA (n = 53)	CBZ (n = 12)	PB (n = 14)	PT (n = 20)
CT:	(145 - 209)	(121-236)	(135 - 236)	(146 - 233)	(125 - 266)
	181 ± 15	174 ± 24[a]	175 ± 30[n.s.]	180 ± 28[n.s.]	189 ± 39[n.s.]
HDL-C:	(40 - 79)	(33 - 90)	(43 - 88)	(32 - 90)	(29 - 80)
	58 ± 13	60 ± 13[n.s.]	67 ± 13[a]	60 ± 17[n.s.]	56 ± 12[n.s.]
CT/HDL-C:	(2.27-5.10)	(1.82-4.94)	(1.84-3.79)	(2.17-5.83)	(2.09-8.07)
	3.29 ± 0.80	3.01±0.61[n.s.*]	2.67 ± 0.61[a]	3.19±0.96[n.s.]	3.56 ± 1.27[n.s.]

TABLA XXXVIII: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogénico en los distintos grupos estudiados en mujeres.

	CRL (n = 16)	VPA (n = 23)	CBZ (n = 14)	PB (n = 6)	PT (n = 29)
CT:	(125 - 272)	(144 - 323)	(148 - 240)	(186 - 276)	(143 - 280)
	183 ± 39	194 ± 40 n.s.	196 ± 27 n.s.	223 ± 33 a	211 ± 36 b
HDL-C:	(32 - 83)	(34 - 81)	(34 - 90)	(42 - 89)	(40 - 93)
	57 ± 15	59 ± 12 n.s.	67 ± 18 n.s.*	67 ± 16 n.s.	70 ± 14 b
CT/HDL-C:	(2.16 - 5.25)	(2.23 - 5.21)	(1.88 - 5.97)	(2.64 - 6.57)	(2.11 - 5.38)
	3.35 ± 0.95	3.41 ± 0.77 n.s.	3.16 ± 1.03 n.s.	3.57 ± 1.49 n.s.	3.09 ± 0.79 n.s.

TABLA XXXIX: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogénico en los distintos grupos estudiados en hombres.

	CRL (n = 16)	VPA (n = 13)	CBZ (n = 16)	PB (n = 7)	PT (n = 18)
CT:	(144 - 249)	(126 - 216)	(139 - 291)	(166 - 267)	(155 - 290)
	190 ± 26	169 ± 30[a]	196 ± 45[n.s.]	234 ± 37[b]	205 ± 35[n.s.]
HDL-C:	(34 - 66)	(37 - 64)	(45 - 91)	(36 - 64)	(32 - 76)
	52 ± 10	49 ± 8[n.s.]	63 ± 15[a]	50 ± 10[n.s.]	55 ± 13[n.s.]
CT/HDL-C:	(2.69 - 5.41)	(2.05 - 4.84)	(1.99 - 4.19)	(2.59 - 7.17)	(2.67 - 5.84)
	3.74 ± 0.85	3.51 ± 0.81[n.s.]	3.18 ± 0.58[n.s.*]	4.91 ± 1.55[a]	3.85 ± 0.77[n.s.]

TABLA XLa: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e indice aterogenico en función de la duración del tratamiento en los grupos con VPA y CBZ

FARMACO	DURACION (meses)	n	EDAD (X)	SEXO (H/V)	CT	HDLC-C	CT/HDL-C
VPA					(113-230)	(30-90)	(1.82-5.03)
	≤ 12	66	10.6	36/30	169 ± 26	57 ± 13	3.11 ± 0.73
					(126-323)	(32-90)	(1.99-5.21)
	> 12 - ≤ 36	45	13.3	18/27	181 ± 34	60 ± 13	3.14 ± 0.70
					(124-241)	(37-90)	(1.99-4.24)
	> 36	2[illegible]	17.6	12/9	[illegible]4 ± 27	58 ± 14	3.12 ± 0.67
					p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.
CBZ					(135-280)	(34-90)	(1.84-5.97)
	≤ 12	33	17.7	17/16	193 ± 35	67 ± 14	3.01 ± 0.85
					(139-222)	(42-88)	(1.99-3.84)
	> 12 ≤ 36	17	14.9	11/6	178 ± 26	64 ± 13	2.87 ± 0.57
					(168-291)	(4[illegible]-91)	(2.65-4.19)
	> 36	8	40.6	2/[illegible]	222 ± 42	67 ± 18	3.39 ± 0.57
					p = 0.02	p = n.s.	p = n.s.

TABLA XLb: Niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol HDL e índice aterogénico en función de la duración del tratamiento en los grupos PB y PT

FARMACO	DURACION (meses)	n	EDAD ($\bar{X}$) años	SEXO (H/V)	CT	HDL-C	CT/HDL-C
PB					(147 - 235)	(32 - 89)	(2.59 - 5.83)
	⩽ 12	11	12	6/5	195 ± 32	60 ± 16	3.43 ± 1
					(164 - 266)	(36 - 90)	(2.17 - 7.17)
	> 12- ⩽36	13	15.6	5/8	209 ± 32	61 ± 16	3.68 ± 1.40
					(146 - 276)	(42 - 88)	(2.23 - 6.57)
	> 36	16	15.2	8/8	198 ± 38	62 ± 14	3.38 ± 1.29
					p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.
PT					(129 - 290)	(38 - 84)	(1.54 - 5.95)
	⩽ 12	14	14	9/5	206 ± 47	58 ± 14	3.70 ± 1.13
					(125 - 254)	(29 - 93)	(2.23 - 8.07)
	> 12- ⩽36	30	19.5	14/16	198 ± 33	63 ± 17	3.32 ± 1.14
					(157 - 280)	(32 - 90)	(2.09 - 5.34)
	> 36	36	28.8	19/17	204 ± 36	62 ± 14	3.41 ± 0.89
					p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.

TABLA XLI: Niveles Plasmáticos de Colesterol total, colesterol HDL e indice aterogenico en función del nivel plasmático del fármaco en los distintos grupos de terapias.

FARMACO	NIVE' (mg/l)	n	EDAD ($\bar{X}$)	SEXO (H/V)	CT	HDL-C	CT/HDL-C
VPA					(119 - 323)	(38 - 90)	(2.05 - 5.21)
	≤ 75	73	13.8	40/33	176 ± 33	58 ± 13	3.09 ± 0.63
	> 75	59	11.2	26/33	(113 - 236)	(30 - 90)	(1.82 - 5.03)
					172 ± 25	57 ± 14	3.17 ± 0.79
					p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.
CBZ					(135 - 240)	(42 - 90)	(1.84 - 4.12)
	≤ 8	30	16.3	15/15	179 ± 27	67 ± 15	2.80 ± 0.65
					(13 - 291)	(34 - 91)	(2.31 - 5.97)
	> 8	28	24.1	15/13	208 ± 38	60 ± 14	3.26 ± 0.80
					p = 0.003	p = n.s.	p = 0.03
PB					(149 - 242)	(51 - 89)	(2.59 - 4.03)
	≤ 15	11	13.4	6/5	199 ± 30	64 ± 10	3.11 ± 0.40
					(146 - 276)	(32 - 90)	(2.17 - 7.17)
	> 15	29	14.8	13/16	202 ± 36	60 ± 16	3.64 ± 1.41
					p = n.s.	p = n.s.	p = n.s.

DISCUSION

4.1. ASPECTOS GENERALES.

El predominio del número de enfermos epilépticos tratados con ácido valproico en nuestro estudio ha de atribuirse a la importancia creciente que ha ido adquiriendo dicho medicamento en los últimos años, debido fundamentalmente a dos factores: por un lado, al amplio espectro de su actividad antiepiléptica que abarca crisis generalizadas y parciales, convulsiones febriles, ausencias típicas y espasmos infantiles (Chadwick, D., 1988; Wilder, B.J. and Rangel, R.J., 1988), y por otro, a su toxicidad relativamente escasa (Dreifus, F.E. and Langer D.M., 1988); ambos factores han motivado que su prescripción haya ido en aumento, llegando a ser en nuestro hospital el anticomicial más utilizado (Pita Calandre, E., 1989).

La escasa proporción de politerapias frente a monoterapias en nuestra muestra coincide con la tendencia, casi unánime en la actualidad (Mattson, R.H. and Cramer, J.A., 1988), a prescribir preferentemente un solo fármaco, utilizándose más de un medicamento conjuntamente solo en epilepsias refractarias; la escasa utilidad de las politerapias en gran número de enfermos, fue destacada inicialmente por Shorvon y Reynolds (1977, 1978, 1979,1980), siendo corroborada posteriormente por diversos autores (Beran, R.G. and Sutton, C., 1982; Fischbacher, E., 1982; Schmidt, D., 1983; Callaghan, N. et al., 1984); esta tendencia ha sido seguida por los médicos de nuestro medio, observándose una disminución progresiva del número de medicamentos prescritos como primer tratamiento de la enfermedad (Moreno Carretero, E. y Pita Calandre, E. 1987).

Las diferencias observadas en la prescripción de anticomiciales en niños y en adultos pueden explicarse teniendo en cuenta, por una parte, que en éstos las crisis parciales suelen ser las de peor pronóstico y en las que el ácido valproico parece tener un valor limitado, si bién algunos autores discrepan a este respecto, existiendo cada vez más evidencias de la utilidad del mismo en dichas crisis (Callaghan, N. et al., 1985; Turnbull, D.M. et al., 1985; Penry, J.K. and Dean, J.C., 1988). En los niños, por otra parte el ácido valproico y/o el fenobarbital suelen ser los medicamentos más utilizados por su espectro de acción que abarca las crisis febriles en los

que la carbamazepina y fenitoína carecen de efecto (Monaco, F. et al., 1980; Bacon, C.J. et al., 1981), usándose también las benzodiacepinas en un elevado porcentaje de casos, mientras que la fenitoína, por su elevada toxicidad en la infancia, practicamente no se utiliza nunca en monoterapia.

El hecho de que nuestra casuística incluyera mayoritariamente niños y adolescentes (figs. 1 y 2) se debió no solo a que la epilepsia es fundamentalmente una enfermedad infantil, sino también a que gran parte de nuestros enfermos procedieron del Servicio de Pediatría de nuestro hospital.

La mayoría de los niveles plasmáticos de los medicamentos se encontraban dentro de sus rangos terapéuticos correspondientes; ello es lógico si se considera que los enfermos que acuden a nuestro Servicio siguen revisiones periódicas con ajustes del nivel y del tratamiento en cada una de las mismas y solo en los casos que se miden las concentraciones por vez primera suelen encontrarse valores subterapéuticos o tóxicos.

La duración del tratamiento fue muy superior en los grupos constituidos por fenobarbital y politerapias, que se reflejó tanto en niños como en adultos. Estas pautas son de las más clásicas en el tratamiento de la epilepsia y, en general, los enfermos que las reciben vienen siguiendo el mismo tratamiento desde hace años y, al mantenerse clínicamente controlados, puede considerarse arriesgado cambiar la medicación prescrita por temor a originar una descompensación de la enfermedad. Por el contrario, la carbamazepina y el ácido valproico, aunque cada vez más utilizados, son de introducción más reciente y solo en los últimos años han empezado a ser utilizados como fármacos de primera línea en el tratamiento de la epilepsia (The Medical Letter, 1989).

En los grupos tratados con carbamazepina y politerapias la edad media de los enfermos tendió a ser más alta. En el caso de la carbamazepina su utilización en niños plantea un doble obstáculo: por una parte, como ya se dijo anteriormente, no es efectiva sobre las crisis febriles tan frecuentes en la infancia y, por otro, los niños pequeños pueden encontrar dificultades para tragar el comprimido, por encontrarse en España solo en esta

forma galénica. De hecho, puede observarse que la media de edad de los niños tratados con carbamazepina fue muy superior a la del resto de los tratamientos; por el contrario, en adultos es uno de los fármacos de elección en las crisis parciales complejas. Al considerar las politerapias, la edad media más alta de los enfermos se reflejó en la totalidad de los mismos y en los adultos, lo que probablemente fuera debido a las mismas razones apuntadas anteriormente al hablar de la duración media de los tratamientos.

La proporción de epilépticos por sexos (157 eran hembras y 153 varones) fue practicamente idéntica; de hecho la epilepsia es una enfermedad que se da tanto en hombres como en mujeres, y aunque se ha descrito un ligero predominio en el sexo masculino (Juul-Jensen, P. and Foldspang, A., 1983; Granieri, E. et al., 1983), esas diferencias son escasas y para ponerlas de manifiesto se requieren estudios epidemiológicos de casuística muy amplia.

4.2. COMPARACION ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS SUJETOS EPILEPTICOS.

En relación a las diferencias observadas entre los sujetos epilépticos y los controles, el aumento del colesterol HDL y de la apo A en epilépticos también ha sido puesto de manifiesto por otros autores (Durrington, P.N., 1979; Luoma, P.V. et al., 1980; Berlit, P. et al., 1982; Luoma, P.V. et al., 1985); sin embargo, el descenso del colesterol LDL solo ha sido referido por Heldenber y cols. (1983) en un grupo de niños tratados con ácido valproico.

En principio cabría preguntarse si las diferencias en los parámetros lipídicos observadas entre sujetos epilépticos y controles sanos, pudieran ser debidas a la influencia de la enfermedad "per se" o bién fueran inducidas por los medicamentos. A este respecto Pelkonen y cols. (1975) estudiaron un grupo de epilépticos adultos antes de iniciar el tratamiento y tras recibir fenitoína, observando una elevación progresiva del colesterol total

que alcanzó su máximo valor al final del periodo de seguimiento; también, de cara a dilucidar este aspecto, Heldenberg y cols. (1983) incluyeron en su estudio dos grupos controles, uno de niños sanos y otro de niños epilépticos antes de iniciar el tratamiento, llegando a la conclusión de que los cambios observados durante el estudio deberían atribuirse a los medicamentos y no a la propia enfermedad.

En cuanto a las correlaciones establecidas entre los diferentes parámetros, hay que tener en cuenta que para obtener datos significativos en general se necesitan amplias muestras de población; no obstante, a pesar de lo limitado de nuestra casuística, hallamos de forma consistente relaciones significativas entre colesterol total y colesterol LDL, apo A y colesterol HDL, apo B y colesterol LDL, junto a una correlación inversa entre colesterol HDL y triglicéridos, tanto al considerar la muestra globalmente como tras subdividirla en función de la edad, el sexo y el tipo de terapia. Resultados similares han sido comunicados por Davis y cols. (1980) en un estudio de las correlaciones de los niveles plasmáticos de colesterol HDL con las concentraciones de lípidos y lipoproteínas, basado en los datos del Lipid Research Clinics Program Prevalence Study, haciendo además una recopilación de otros trabajos sobre el tema. Estos autores también refieren que el colesterol HDL se correlaciona solo debilmente con el colesterol total, excepto en niños; nuestros datos a este respecto coinciden parcialmente, ya que, si bién en niños epilépticos se apreció una buena correlación entre ambos parámetros muy significativa, ésta no se observó en los niños controles, aunque hay que considerar que el tamaño de la muestra en éste último grupo fue muy inferior; sin embargo, en los controles adultos se detectó una correlación similar a la de los niños epilépticos, que alcanzó menor significatividad, no hallándose ninguna correlación en los epilépticos adultos, a pesar de que en este caso el tamaño de la muestra fue igual en ambos grupos.

Al dividir la casuística en función de la edad, encontramos que los niños que constituían el grupo control mostraban cifras relativamente elevadas de colesterol total al compararlas con las de otros estudios realizados en dicha edad, tanto en nuestro país (Masdeu, S. et al., 1981; Baeza, J. et al.,

1985; González, C. et al., 1985), como en otros (Laskarzewski, P. et al., 1979; Connor, S.L. et al., 1982; Orchard, T.J. et al., 1983; American Heart Asociation, 1986; Freedman, D.S., 1987), hallándose en un 25.6% de estos niños cifras de colesterol total iguales o superiores a 200 mg/dl. Aunque no disponemos de datos publicados a este respecto en nuestra zona, existen algunos estudios realizados en este hospital que muestran en sus grupos controles cifras también elevadas (Campoy, C. y cols., 1987; Cañabate, C. 1988), lo que nos hace sospechar que dichas cifras sean las habituales en este área. La importancia de tasas de colesterol total elevadas en estas edades de cara a una mayor incidencia de patología cardiovascular en la vida adulta es desconocida, no existiendo estudios realizados en este sentido; aunque resultados de algunos estudios prospectivos, como el del Muscatine Study (Lauer, R.M. et al., 1988), basados en el estudio de una población de niños que fueron de nuevo observados en la vida adulta, muestran que las medidas de colesterol obtenidas en la infancia son predictivas de los niveles de colesterol total y de colesterol LDL en la vida adulta. Por otro lado, existen trabajos que demuestran que, en nuestro país, las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica, aunque todavía son bajas en relación a otros, van en aumento, existiendo una diferencia marcada entre distintas regiones; dicha tendencia parece estar en relación con los cambios en el estilo de vida producidos en España en los últimos años, ya que ha aumentado el sedentarismo, el tabaquismo, habiéndose modificado también los factores dietéticos (Balaguer-Vintró, I. and Sans, S., 1985).

Al comparar los epilépticos en función de la edad y del sexo con sus respectivos controles, se acentuaron las diferencias que habitualmente existen para los diferentes parámetros, llamando la atención que los niños epilépticos mostraran unas cifras de colesterol total y de apo B significativamente más bajas que los controles, dato que no hemos visto reflejado en la literatura revisada a este respecto. Dado que los niños, tanto controles como epilépticos procedían de una misma área geográfica, con hábitos dietéticos similares y comparables en edad y sexo, hay que pensar que las diferencias encontradas pudieran ser debidas a la acción de los medicamentos. Por otra parte, el aumento de la apo B observado en el grupo de

adultos epilépticos coincide con los datos publicados por Berlit y cols. (1982) en adultos epilépticos tratados con politerapias.

4.3. COMPARACION DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO FRENTE A GRUPO CONTROL.

4.3.1. Datos globales.

En la literatura internacional existen pocos estudios publicados sobre los efectos de los medicamentos antiepilépticos en el metabolismo lipídico en humanos. El interés por este tema surgió a través de las siguientes vías:

a) Pelkonen y cols. (1975), basándose en que el tratamiento crónico con fenitoína podía producir varias anomalías metabólicas y endocrinas, entre ellas un déficit de insulina y cierto grado de hipofunción tiroidea, procesos ambos que cursan con elevación de los niveles de lípidos séricos, realizaron un estudio en 11 pacientes epilépticos que no habían sido tratados previamente; midieron entre otros parámetros, los niveles de colesterol y de triglicéridos séricos, antes de administrar fenitoína y a los 3, 6, 9 y 12 meses después de comenzar la terapia, encontrando una elevación del colesterol sérico proporcional al tiempo de tratamiento; los autores consideraron que dicha elevación representaba un efecto perjudicial del medicamento por suponer un riesgo mayor de enfermedad cardíaca coronaria. Pronto surgieron críticas a este estudio, no solo por el pequeño número de pacientes estudiados, sino también por existir la sospecha clínica de una menor incidencia de infarto de miocardio en pacientes tratados con antiepilépticos (Lindin, V., 1975; Livingston, S., 1976); además, en años posteriores se observó que el aumento del colesterol total inducido por la fenitoína se producía a expensas de la elevación del colesterol HDL.

b) Por otra parte, teniendo en cuenta que sustancias con conocido efecto inductor de los microsomas hepáticos (alcohol, insecticidas organoclorados, etc.) provocaban una elevación del colesterol HDL y que había sido comu-

nicada una elevación del colesterol sérico con fenobarbital (Miller, N.E. and Nestel, P.J., 1973) y con fenitoína (Pelkonen, R. et al., 1975) que son también potentes inductores de los enzimas microsomales hepáticos, comenzó a surgir el interés por el estudio de las repercusiones del tratamiento antiepiléptico sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas y en especial sobre la fracción de colesterol HDL, ya que ésta se relaciona de forma inversa con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y, por tanto, su elevación supondría un efecto beneficioso ejercido por dichos medicamentos.

c) De forma independiente a la investigación de los fármacos antiepilépticos surgió la sospecha de que los enfermos epilépticos presentaban una menor incidencia de muertes por infarto de miocardio (Linden, V., 1975). Esta obsevación ha sido posteriormente demostrada en un estudio caso-control de la mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica en pacientes recibiendo tratamiento anticonvulsivante (Muuronen, A. et al., 1985); se observó en este una mortalidad cardiovascular total menor entre pacientes que en controles y un 29% menos de mortalidad debida a enfermedad cardíaca isquémica en los que habían recibido fenitoína, carbamazepina y barbitúricos, en mono o politerapia, que los respectivos controles.

Todos estos hallazgos, aunque no concluyentes, han estimulado el interés por el estudio de la relación existente entre epilepsia, medicación antiepiléptica y enfermedad cardiovascular.

Pronto comenzaron a surgir estudios sobre todo referentes a la fenitoína, bién en monoterapia o en combinación con otros medicamentos (Nikkilä, E.A. et al., 1978; Luoma, P.V. et al., 1979, 1980; Wallace, R.B. et al., 1980; Berlit, P. et al., 1982). Con respecto a la influencia del fenobarbital sobre los lípidos séricos solo hemos encontrado tres artículos que lo estudian en monoterapia: Durrington y cols.(1979) que administraron este medicamento durante 3 semanas a 10 sujetos normales, Heldenberg y cols. (1983) que estudiaron a 15 niños epilépticos y Reddy (1985) que incluyó en su estudio a 15 niños epilépticos. Llama la atención el escaso número de comunicaciones existentes si tenemos en cuenta que el fenobarbital es el medicamento

disponible más antiguo para el tratamiento de la epilepsia; no obstante, como hemos comentado anteriormente, el interés por el estudio de los lípidos es relativamente reciente. De forma similar a lo ocurrido con fenobarbital, solo hemos hallado cuatro publicaciones que incluyeran en su casuística epilépticos tratados con carbamazepina en monoterapia: O'Neill y cols. (1982) estudiaron 32 epilépticos, niños y adultos en tratamiento crónico con carbamazepina, Luoma y cols. (1982a) investigaron a 28 epilépticos adultos, también en tratamiento crónico, Heldenberg y cols. (1983) solo incluyeron en su trabajo a 5 niños tratados con este medicamento y Reddy (1985) que estudió 22 niños tratados con carbamazepina.

El interés por los efectos del ácido valproico sobre el metabolismo de los lípidos se inició por otra vía, ya que, al carecer este fármaco de efectos inductores enzimáticos manifiestos, no se pensó que pudiera alterar el mismo. Los estudios comenzaron a nivel experimental, intentando dilucidar el mecanismo por el cual este medicamento inducía hepatotoxicidad, observándose que producía una esteatosis hepática a través de una inhibición de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (Lewis, J.H. et al., 1982; Thurston, J.H. et al., 1985; Becker, C.M. et al.,1983). Posteriormente se han seguido realizando diversas investigaciones experimentales que están contribuyendo a clarificar, por lo menos en parte, el mecanismo de producción de las alteraciones lipídicas originadas por este medicamento (Jezequel, A.M. et al., 1984; Horie S. and Suga, T., 1985). Sin embargo, estudios sobre los lípidos plasmáticos en pacientes recibiendo ácido valproico solo hemos encontrado dos, ambos realizados en niños y ya citados anteriormente: el de Heldenberg y cols. (1983) que incluye 13 casos y el de Reddy (1985) con 15 niños recibiendo el medicamento.

En el presente estudio se halló que la carbamazepina no modificó de forma significativa los niveles plasmáticos de colesterol total, produciendo una ligera elevación significativa de los triglicéridos plasmáticos; en cuanto a las subfracciones de colesterol en las distintas lipoproteínas, observamos una marcada elevación del colesterol HDL, un aumento ligero del colesterol VLDL, sin cambios en el colesterol LDL, con lo que el índice aterogénico CT/HDL-C resultó francamente disminuido. La carbamazepina también ori-

ginó un aumento marcado de la apo A sin cambios en la apo B. Nuestros resultados referentes al colesterol total en pacientes tratados con carbamazepina, coinciden con los comunicados por O'Neill y cols. (1982); no obstante, nosotros obtuvimos unas cifras de colesterol total más elevadas en epilépticos recibiendo este medicamento que en los controles y, aunque no resultara significativa, esta tendencia también fue observada por Heldenberg y cols. (1983) en 5 niños tratados con carbamazepina, llegando a ser significativa estadísticamente en los resultados comunicados por Reddy (1985). En cuanto a la elevación del colesterol HDL hay que referir que todos los autores citados miden dicho parámetro y confirman este dato. Coincidiendo con nuestros resultados, Heldenberg y cols. (1983) y Reddy (1985) no encontraron modificaciones significativas del colesterol LDL con este medicamento. El estudio de las apoproteínas en pacientes tratados con carbamazepina solo ha sido publicado por Reddy (1985) quién también observó un aumento de la apo A. Tanto este autor como O'Neill y cols. (1982) refieren descensos del cociente CT/HDL-C en los pacientes tratados con carbamazepina similares al detectado en nuestro estudio.

Los pacientes que recibieron fenobarbital mostraron un ligero aumento significativo de las cifras de colesterol total y de colesterol HDL, una tendencia a la elevación de los niveles de triglicéridos y de colesterol VLDL, sin cambios en el colesterol LDL; en consecuencia, el cociente CT/HDL-C no se modificó, observándose valores similares a los del grupo control. También se apreció un aumento marcado de la apo A sin cambios en la apo B. Coincidiendo con estos resultados, tanto Durrington y cols. (1979) como Reddy (1985) describen un aumento del colesterol total en sujetos tratados con este fármaco, mientras que Heldenberg y cols. (1983) no observaron en su estudio cambios en el mismo. De forma similar a lo descrito para la carbamazepina, todos los autores mencionados están de acuerdo respecto al aumento del colesterol HDL provocado por el fenobarbital; a este respecto, Heldenberg y cols. (1983) describen que la elevación del colesterol HDL fue más marcada en epilépticos recibiendo carbamazepina que en los tratados con fenobarbital, dato que también se apreció en nuestro trabajo. Estos autores también observan una disminución significativa de los triglicéridos séricos en niños tratados con fenobarbital,

hallazgo que es opuesto al observado en este estudio; sin embargo, dichos investigadores coinciden con nuestros datos al no encontrar modificaciones en los niveles de colesterol LDL. Aunque Reddy (1985) describe elevaciones del colesterol total y del colesterol HDL con e. e medicamento, que coincide con nuestros resultados, observan, sin embargo, un descenso del índice aterogénico CT/HDL-C que no ha sido detectado por nosotros; a este respecto, hay que considerar que dicho autor encontró que de todos los fármacos estudiados el fenobarbital era el que originaba mayores elevaciones del olesterol HDL. De forma similar a nuestros resultados, este autor halló un aumento significativo de la apo A y una ligera elevación no significativa de la apo B; con respecto a esta última hay que cit- que Durrington y cols. (1979), en adultos normales tratados con fenobarbital, observaron una elevación significativa de la ap B.

En el grupo de epilépticos tratados con politerapias se apreció un aumento generalizado de todos los parámetros investigados que unicamente en el caso del colesterol LDL no llegó a ser estadísticamente significativo, aunque se aproximó a la significatividad ($0.09 < p > 0.05$); dichos resultados coinciden con los publicados por Berlit y cols.(1982), quienes además observaron que el aumento más marcado correspondía al colesterol HDL, dato que coincide con los nuestros. Sin embargo, Luoma y cols. (1985) en niños tratados con politerapias no encontraron modificaciones del colesterol total, del colesterol LDL ni de los triglicéridos séricos. Luoma y cols. (1982a) en su estudio observaron que los sujetos tratados con dos o más agentes inductores enzimáticos en combinación presentaron niveles plasmáticos de colesterol HDL y de apo A-I superiores que los que recibían un solo agente inductor; en nuestra casuística los valores más altos de dichos parámetros se observaron en sujetos tratados con carbamazepina en monoterapia. No obstante hay que tener en cuenta que en gran número de nuestras politerapias entró a formar parte el ácido valproico, que no se comporta como agente inductor de enzimas microsomales hepáticas y cuya interferencia en el metabolismo lípico es diferente, y las benzodiacepinas cuyo efecto principal sobre los lípidos plasmáticos parece ser una disminución de las cifras de colesterol HDL (Wallace, R.B. et al., 1980).

El ácido valproico originó una disminución muy acentuada del colesterol total y del colesterol LDL, sin cambios apreciables en los niveles de triglicéridos, colesterol HDL ni colesterol VLDL; dichas modificaciones originaron un descenso significativo del índice aterogénico CT/HDL-C. Con respecto a las apoproteínas se observó un descenso importante, similar al descrito del colesterol LDL, de la apo B, de lo que parece deducirse que el ácido valproico origina una disminución neta de las lipoproteínas de baja densidad, al producir tanto un descenso del colesterol transportado por dicha lipoproteína como por reducir la fraccion proteica de la misma; además, el ácido valproico provocó un aumento sustancial de la apo A similar al observado con los otros medicamentos. De los dos estudios publicados en epilépticos tratados con ácido valproico, Heldenberg y cols. (1983) coinciden parcialmente con nuestros resultados ya que observan una disminución del colesterol LDL y, aunque en su grupo no resultaran significativas, unas cifras más bajas de colesterol total en epilepticos que en controles; sin embargo, ellos describen también un aumento marcado del colesterol HDL y un descenso significativo de los triglicéridos séricos, mientras que en nuestra casuística la cifra media de triglicéridos solo fue ligeramente inferior a la cifra media de los controles. El otro estudio, realizado por Reddy (1985) no muestra ninguna modificación de los parámetros valorados con ácido valproico, tanto en lo que se refiere al colesterol total, al colesterol LDL o a la apo B. La discrepancia entre estos dos trabajos pudiera estar en relación con la duración de la terapia; aunque en ninguno de ellos se refleja exactamente el tiempo que los enfermos recibieron el medicamento, el estudio de Reddy refiere un tiempo mínimo de 3 meses, mientras que el de Heldenberg solo especifica que en el mes antes del estudio los pacientes no recibieron otra medicación que los antiepilépticos. Además hay que tener en cuenta que ninguno de estos trabajos fue prospectivo y en este tipo de estudios muestras de 13 y de 15 sujetos, como las utilizadas en los mismos, son muy bajas para valorar adecuadamente los resultados.

4.3.2. Influencia de la edad.

En nuestro estudio tanto la carbamazepina como el fenobarbital y el ácido valproico modificaron el metabolismo lipídico preferentemente en niños, originando en éstos un perfil de lípidos plasmáticos más favorable que en los adultos, ya que todos estos medicamentos provocaron una disminución del índice aterogénico CT/HDL-C en el grupo de los menores de 15 años. Sin embargo, en los adultos unicamente la carbamazepina originó un descenso significativo de dicho índice; además, en este grupo de edad, el ácido valproico no modificó de forma significativa ninguno de los parámetros valorados y el fenobarbital produjo modificaciones diferentes a las provocadas en niños: un aumento del colesterol total a expensas del colesterol LDL, sin cambios en el colesterol HDL y un aumento de la apo B.

Los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos están sometidos a grandes variaciones individuales relacionadas con la edad, los factores genéticos y ambientales, el estado de enfermedad y con la administración concomitante de otros medicamentos (Gibaldi, M., 1984). Con respecto a la edad, por lo general la eliminación de los medicamentos, tanto por vía hepática como renal, se encuentra disminuida en el recién nacido debido a la inmadurez de los sistemas enzimático y excretor; esta deficiencia es más acusada en los prematuros (Morselli, P.L. et al., 1980). Asimismo, la unión a proteínas plasmáticas en el recién nacido es más baja, lo que condiciona un aumento en el volumen de distribución de los fármacos. Aproximadamente al mes del nacimiento dicha situación se ha normalizado y, a lo largo de los primeros meses de la vida, la eliminación de los medicamentos se hace cada vez más eficiente alcanzando un nivel más elevado que el de los adultos. De hecho, en lo que respecta a los medicamentos antiepilépticos, las dosis medias diarias recomendadas en la infancia son aproximadamente el doble (consideradas en mg/kg/día) que en la edad adulta (Morselli, P.L. et al., 1980). Al llegar la adolescencia, entre los 10 a 14 años de edad aproximadamente, el ritmo de eliminación de los medicamentos se reduce paulatinamente hasta equipararse al del adulto. Al parecer, las diferencias mencionadas se deben fundamentalmente a cambios producidos en la metabolización hepática de

los medicamentos y de las proteínas plasmáticas, siendo poco relevantes los que afectan al aclaramiento renal de los mismos (Gibaldi, M., 1984).

Por otra parte, es necesario precisar que las diferencias existentes entre niños y adultos no se limitan a ser meramente cuantitativos sino también cualitativos en algunos casos. Así, por ejemplo, mientras que los procesos oxidativos en el recién nacido son sustancialmente inferiores a los del adulto, existe una gran variabilidad en lo que se refiere a los procesos de conjugación ya que la conjugación con el ión sulfato es tan eficiente como la del adulto, mientras que la conjugación con ácido glucurónico se encuentra considerablemente reducida y solo a partir de los 3 años llega a equipararse con la del adulto. El paracetamol constituye un ejemplo de variación metabólica, habiéndose comprobado que en el recién nacido entre un 48 - 50% se excreta conjugado con el ión sulfato y un 13 - 18% conjugado con ácido glucurónico, en tanto que en los adultos unicamente un 15 - 30% se elimina conjugado con el ión sulfato y entre un 50 - 70% conjugado con ácido glucurónico; a lo largo del desarrollo se aprecia un proceso progresivo de reducción de la conjugación con el ión sulfato a expensas de la conjugación con ácido glucurónico (Rane, A., 1984).

También se aprecian variaciones farmacodinámicas relacionadas con la edad. Así, en el individuo inmaduro, las zonas activas de los receptores que sirven como punto de enlace para los fármacos pueden estar tanto aumentadas como disminuidas de forma que, aunque el número de receptores sea similar al del adulto, la capacidad del medicamento para unirse con sus receptores específicos se encuentra alterada. Por otra parte, e independientemente de la acción a nivel de receptores, la célula efectora, debido a inmadurez metabólica estructural o funcional, puede responder a los estímulos con menor intensidad que la del organismo adulto (Radde, I.C. and Holland, F.J., 1985).

Por todo lo anteriormente expuesto cabe concluir que el niño no puede ser simplemente considerado como un adulto en miniatura, sino como un ser en desarrollo con características propias (Gibaldi, M., 1984).

Teniendo en cuenta todos estos factores unicamente podemos limitarnos a constatar las diferencias obtenidas en este estudio entre niños y adultos, sin que pueda precisarse la causa condicionante de las mismas. En este contexto, podría haber sido interesante valorar por separado los datos de los niños pequeños (2 a 5 años), los medianos (6 a 10 años) y los adolescentes (11 a 15 años) para comprobar las posibles diferencias existentes. Sin embargo, nuestra casuística, ya dividida en función de los diferentes tratamientos recibidos, no era lo suficientemente extensa como para permitir una nueva fragmentación.

En lo que respecta a los datos publicados por otros autores, tal y como se ha expuesto ya anteriormente, existen pocos trabajos publicados en este área, realizados bién en niños, bién en adultos o en grupos amplios de edad sin establecer diferencias en función de la misma; además, en la mayoría de los casos las muestras eran de pequeño tamaño. Estos factores dificultan notablemente la valoración de los resultados e implican la necesidad de realizar más trabajos para poder llegar a establecer un perfil lipídico característico de cada medicamento antiepiléptico en las diferentes edades.

A pesar de todo ello se observan algunas similitudes entre nuestros resultados y los de otros trabajos como es la reducción del colesterol LDL citado por Heldenberg y cols. (1983) en niños tratados con ácido valproico y el aumento de la apo B con fenobarbital detectada por Durrington (1979) en sujetos adultos.

4.3.3. Influencia del sexo.

Los estudios de población han revelado diferencias en el perfil de lípidos y lipoproteínas plasmáticas entre ambos sexos y han puesto de manifiesto un perfil característico en las mujeres que cambia de forma predecible con la edad y el estado hormonal. Así, los niveles medios de colesterol total y colesterol LDL son superiores en los hombres que en las mujeres premenopáusicas, produciéndose en éstas después de la menopausia una inversión,

de forma que los niveles medios de dichos parámetros se elevan llegando incluso a superar a los de los hombres. Además, el colesterol HDL es más elevado en las mujeres que en los hombres, en un promedio de 6-10 mg/dl, desde la pubertad hasta aproximadamente los 50 años; pasada esta edad los niveles de HDL aumentan en ambos sexos, lo que probablemente refleja la mayor mortalidad entre los individuos con bajos niveles de colesterol HDL (Assman, G. et al., 1989b). Estas diferencias entre sexos son debidas fundamentalmente a la capacidad de los estrógenos de aumentar el colesterol HDL y disminuir el colesterol LDL y, aunque la progesterona tiene efectos opuestos, predominan los de los estrógenos (Murad, F. and Haynes, C., 1986). Las fluctuaciones hormonales dentro del ciclo menstrual producen pequeños e insignificantes cambios en los niveles lipídicos (Assman, G. et al., 1989b).

Por otro lado, muchos estudios han demostrado diferencias en la disposición de los medicamentos en función del sexo, aunque la naturaleza y el grado de esas diferencias dependen de la especie y del medicamento estudiado. Así, por ejemplo, el estudio de la farmacocinética de algunas benzodiazepinas ha puesto de manifiesto que el metabolismo es más eficiente en varones que en mujeres (Gibaldi, M., 1984).

A pesar de todas estas consideraciones, la división de nuestra casuística en función del sexo y del tipo de tratamiento antiepiléptico detectó pocas diferencias en los lípidos plasmáticos entre ambos sexos; no obstante, ello era de esperar si se tiene en cuenta que nuestra muestra incluyó mayoritariamente sujetos prepuberales, en los que los lípidos experimentan escasas diferencias en función del sexo. Además la edad, como se ha citado previamente, es otro factor importante causante de diferencias tanto en el metabolismo de los fármacos como de los lípidos, que no se tuvo en cuenta en este apartado. También hay que referir que al dividir la casuística según el tratamiento antiepiléptico recibido y según el sexo, el tamaño de los grupos se redujo considerablemente lo que también pudo contribuir a que no se detectaran muchas diferencias entre ambos sexos.

No obstante todas estas limitaciones que quizás expliquen, por lo menos en parte, el que no se encontraran diferencias en los parámetros lipídicos en ambos grupos de controles, los resultados de los distintos grupos de tratamiento revelaron algunas diferencias entre varones y mujeres. De nuevo parece que los medicamentos antiepilépticos actuaran acentuando las diferencias que normalmente existen en los lípidos plasmáticos entre ambos sexos. Así, el ácido valproico aunque disminuyó el colesterol total, el colesterol LDL y el índice aterogénico en ambos sexos, el descenso fue más marcado y más significativo en el sexo femenino. Con respecto a las restantes terapias, que en la casuística global originaron una elevación del colesterol HDL, todas condujeron a una marcada elevación del colesterol HDL, muy significativa en las mujeres, mientras que en los hombres ni el fenobarbital ni las politerapias modificaron dicho parámetro, siendo solo la carbamazepina la que produjo una elevación del colesterol HDL, aunque de menor magnitud que en el sexo femenino. Estas modificaciones condujeron a un descenso del índice aterogénico CT/HDL-C con todos los tratamientos en mujeres, mientras en varones solo la carbamazepina disminuyó dicho índice.

De los trabajos publicados a este respecto solo 3 establecen diferencias en función del sexo:

- O'Neill y cols. (1982) incluyeron en su trabajo a 32 pacientes tratados un mínimo de 3 meses con carbamazepina, de los cuales 15 eran varones y 17 hembras, en un rango de edad de 4 a 70 años; estos autores solo observaron diferencias entre sexos en los niveles de triglicéridos, que se hallaron significativamente más elevados en mujeres. Este dato es contrario al detectado en nuestro estudio, en el que dicho fármaco aumentó de forma significativa los triglicéridos en varones y no los modificó en mujeres. La edad media de los grupos de terapia fue similar en nuestro estudio y en el de O'Neill (mujeres: 18.4 y 23.0 años respectivamente; hombres: 21.8 y 28.7 años respectivamente); sin embargo, la edad media de los grupos controles fue mayor en su trabajo (mujeres: 31.4 años; hombres: 29.5 años) que en el nuestro (mujeres: 18.6 años; varones: 16.6 años), hecho que podría explicar las discrepancias observadas.

- Berlit y cols. (1982) estudiaron 200 epilépticos (127 varones y 73 mujeres) de 20 a 40 años de edad, en tratamiento combinado de dos o más antiepilépticos un mínimo de un año. Observaron una elevación del colesterol HDL de mayor magnitud en mujeres que en hombres (un 18% y un 11% respectivamente), dato que coincide con el hallado en este estudio.

- Luoma y cols. (1982a) incluyeron en su estudio 13 hombres (20-52 años de edad) y 15 mujeres (18-39 años) tratados con carbamazepina y 7 hombres (26-57 años) y 3 mujeres (26 a 42 años) que recibían tratamiento combinado con fenitoína y fenobarbital, todos con un mínimo de 3 meses de tratamiento. Del grupo que recibió carbamazepina, las mujeres mostraron una elevación del colesterol HDL más significativa que los hombres, resultado similar al observado en nuestro estudio. Sin embargo, en los tratados con la biterapia, la elevación del colesterol HDL fue mayor en los varones que en las mujeres, dato que difiere de los nuestros; no obstante en este último grupo el tamaño de la muestra fue muy pequeño y, además, en este trabajo solo se incluyeron sujetos adultos, mientras nosotros estudiamos también niños.

4.3.4. Comparación por grupos de edad y sexo.

Considerando la población de niños (tablas XXXXVI y XXXVII) se observa que las niñas que constituyeron el grupo control mostraron unas cifras de colesterol total más elevadas y unas concentraciones de colesterol HDL menores que los niños controles. A este respecto Lauer y cols. (1988) refieren, según datos obtenidos del Muscatine Study, que los niveles de colesterol aumentan desde los 5 hasta los 10 años de edad en ambos sexos, aunque un poco más en niñas, y que a partir de esta edad se produce un descenso significativo en niños hasta aproximadamente los 15 años de edad, siendo en niñas el descenso mucho menor; dado que en nuestro estudio se estableció esta edad como límite entre niños y adultos, las diferencias observadas en los controles en este grupo de edad coinciden con lo anteriormente referido. Sin embargo, valorando los efectos de los distintos tratamientos sobre los lípidos plasmáticos en estas edades, de nuevo

observamos que estos medicamentos ejercieron sus efectos más favorables en el sexo femenino, pues todos los grupos de terapias originaron una disminución del índice aterogénico en niñas que unicamente no llegó a ser significativa en el grupo tratado con politerapias, mientras en niños solo la carbamazepina descendió de forma significativa dicho índice. No obstante, tanto el ácido valproico como el fenobarbital redujeron el cociente CT/HDL-C aunque este descenso no llegara a ser estadísticamente significativo.

En el grupo de adultos (tablas XXXVIII y XXXIX) el ácido valproico no modificó de forma significativa el colesterol total en mujeres, de manera que la influencia favorable de este medicamento observada en este sexo y comentada en el apartado anterior de este capítulo, se manifestó solo en las niñas, mientras en los varones adultos dicho medicamento originó un descenso significativo del colesterol total. Teniendo en cuenta que fueron 23 las mujeres tratadas con ácido valproico en este grupo de edad y solo 13 los varones, se explica que en la casuística total de adultos (tabla XXVIJ) no se detectara ninguna modificación significativa de los lípidos plasmáticos en este grupo de tratamiento. La carbamazepina indujo elevaciones del colesterol HDL similares en ambos sexos y una disminución del índice aterogénico no significativa tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, el fenobarbital y las politerapias originaron elevaciones del colesterol HDL solo en mujeres.

De todo lo anteriormente expuesto parece deducirse que los medicamentos con capacidad de inducir los enzimas microsomales hepáticos ejercerían más efecto sobre los lípidos plasmáticos en el sexo femenino que en el masculino. Hay que tener en cuenta, como discute Berlit y cols. (1982) en su artículo, la interferencia de las hormonas sexuales femeninas, ya que es conocido que influencian la inducción enzimática. Esto podría explicar los resultados detectados en este estudio en mujeres adultas, pero no en el grupo de niñas cuyas medias de edad oscilaron entre 7 y 10 años para los distintos tratamientos. De todas formas hay que considerar que en algunos de los subgrupos estudiados las diferencias detectadas, probablemente no llegaran a ser estadisticamente significativas debido a la

reducción en el tamaño de la muestra producido por la fragmentación de la casuística.

Con respecto a datos de otros autores, no existen trabajos que estudien la influencia de estos medicamentos en los lípidos plasmáticos en función del sexo en la edad infantil y, los pocos que establecen diferencias por sexo en adultos ya han sido comentados en el apartado anterior.

Es evidente que son necesarios más estudios para poder llegar a establecer un patrón lipídico característico de cada medicamento antiepiléptico en cada sexo y grupo de edad.

4.3.5. Influencia de la dosis del fármaco y de la duración del tratamiento.

En el grupo tratado con carbamazepina se observaron diferencias por un lado entre el nivel plasmático del medicamento y las concentraciones de colesterol total y el índice aterogénico y, por otro, entre la duración del tratamiento con dicho fármaco y las concentraciones de colesterol total. Para el resto de los tratamientos no se detectaron diferencias de ninguno de los parámetros valorados en función del nivel plasmático de los fármacos ni con relación a la duración del tratamiento. En este contexto hay que destacar que tanto los sujetos tratados con carbamazepina durante más de 3 años como los epilépticos con niveles de carbamazepina superiores a 8 mg/l, presentaron una edad media muy superior a la del resto de los grupos de tratamiento, que probablemente fuera la responsable del aumento del colesterol total en estos sujetos.

Nuestros resultados contrastan con los de otros autores. Así, Luoma y cols. (1982) observaron que la elevación del colesterol HDL producida por fenobarbital y carbamazepina era proporcional a las concentraciones séricas de dichos medicamentos. También O'Neill y cols. (1982) hallaron una correlación positiva entre el colesterol HDL y los niveles de carbamazepina en ambos sexos. Por otro lado, Berlit (1982), considerando las dosis medias diarias de anticonvulsivantes (politerapias) en lugar de los niveles plasmá-

ticos de los mismos, observaron correlaciones entre dichas dosis y los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL en varones pero no en mujeres.

En nuestro estudio la gran mayoria de los enfermos mostraban niveles terapéuticos, siendo muy baja la proporción de pacientes con concentraciones séricas subterapéuticas o tóxicas; este factor origina un efecto tampón que impide valorar de forma adecuada nuestros resultados a este respecto. Por otra parte, tanto en los trabajos de O'Neill como de Luoma el número de sujetos incluidos en cada subgrupo de niveles plasmáticos fue muy pequeño, factor que también podría influir en las discrepancias observadas.

4.3.6. Posible mecanismo de acción de los efectos de los fármacos antiepilépticos sobre los lípidos plasmáticos.

El mecanismo por el cual los fármacos antiepilépticos actuan sobre el metabolismo lipídico no está totalmente aclarado. Un grupo de investigadores de Finlandia lleva más de 15 años trabajando en lo que respecta a la relación de las alteraciones lipídicas producidas por los anticomiciales y la actividad enzimática microsomal hepática. Para investigar la relación entre la función de los microsomas hepáticos y los niveles séricos de lípidos, midieron el contenido hepático de citocromo P-450, considerado éste como reflejo de la actividad enzimática microsomal hepática, en sujetos tratados con anticonvulsivantes inductores de los enzimas microsomales; se observó un aumento del contenido hepático de citocromo P-450 y una correlación entre éste y la concentración sérica de colesterol en los sujetos tratados con dichos medicamentos (Luoma, P.V. et al., 1979).

Posteriormente, en pacientes tratados con fenitoína o carbamazepina o terapia combinada de los mismos, hallaron una correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL y el contenido de citocromo P-450 hepático, hallándose ambos más elevados en pacientes que recibían politerapia; se sugirió que los dos parámetros podían ser influidos

por el mismo factor, que sería el efecto estimulante de los medicamentos sobre el sistema enzimático microsomal, concluyendo que el nivel de colesterol HDL plasmático está relacionado con la actividad microsomal hepática (Luoma, P.V. et al., 1980). La inducción enzimática mediada por anticonvulsivantes se asoció con aumento de las concentraciones de proteínas y fosfolípidos hepáticos, elevación que fue paralela a la extensión de la inducción; los niveles plasmáticos de colesterol HDL y apoproteína A-I y el cociente HDL-C/CT se relacionaron con las concentraciones de fosfolípidos y proteínas hepáticas (Luoma, P.V. et al., 1982b). En un trabajo posterior demostraron una relación directa de las concentraciones séricas de los medicamentos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) con la extensión de la inducción enzimática hepática y los niveles de colesterol HDL (Luoma, P.V. et al., 1982a).

Investigando las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja y alta densidad de colesterol y el tamaño del hígado en epilépticos que recibían fenitoína sola o asociada con fenobarbital y/o carbamazepina, los sujetos con aumento del contenido de citocromo P-450 en el hígado mostraron un incremento del tamaño hepático y concentraciones plasmáticas de colesterol HDL altas, elevación del cociente HDL-C/CT y disminución de la tasa LDL-C/HDL-C (Luoma, P.V. et al., 1985). En un estudio muy reciente midieron la actividad del sistema de oxidasas mixtas hepáticas (MFO) en sujetos sanos antes y durante el tratamiento de inducción con fenobarbital, observando un aumento del colesterol HDL y del colesterol HDL-2 y una elevación de los cocientes HDL-2-C/HDL-3-C, HDL-C/apo A-I y apo A-I/ apo A-II que fueron proporcionales a la actividad del MFO (Luoma, P.V. et al., 1989).

Como consecuencia de la realización de estos trabajos, estos autores establecen la siguiente hipótesis: el incremento de las concentraciones de proteínas y fosfolípidos hepáticos, que puede ser estimulado por agentes inductores, puede dar lugar a un aumento de la secreción de complejos nacientes de HDL apoproteína-fosfolípidos y de lecitin colesterol acil-transferasa (LCAT). El aumento en la lipoproteína HDL y de la actividad de la LCAT puede promover la transferencia de colesterol a dicha lipoproteína;

además, la proliferación de membranas hepatocelulares podría también incrementar la demanda de colesterol y promover la síntesis hepática del receptor LDL, facilitando la eliminación sérica de lipoproteínas de baja densidad y la disminución de la concentración sérica de colesterol LDL. El incremento de la lipoproteína HDL podría también reducir el colesterol LDL sérico y el cociente LDL-C/HDL-C por inducir la síntesis del receptor LDL en tejidos periféricos. El aumento del cociente apo A-I/apo A-II podría resultar del efecto inductor de estos medicamentos sobre la síntesis del RNAm de la apo A-I.

Los hallazgos de nuestro estudio así como los de otros investigadores, anteriormente comentados, sustentan a través de datos clínicos, aunque sin aportar pruebas directas experimentales, los resultados obtenidos por Luoma y colaboradores, estando todos los autores de acuerdo sobre la elevación del colesterol HDL producida por fármacos antiepilépticos con capacidad de inducir los enzimas microsomales hepáticos. También nuestro trabajo aporta pruebas indirectas de este tipo, puesto que tanto el tratamiento con fenobarbital, con carbamazepina, como las distintas politerapias, que exhiben manifiesta capacidad inductora enzimática, produjeron elevación del colesterol HDL sérico y, en cambio, el ácido valproico, carente de propiedades inductoras manifiestas, no modificó los niveles de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad.

Los estudios referentes al ácido valproico y el metabolismo lipídico han ido encaminados a aclarar el mecanismo por el que dicho medicamento produce esteatosis hepática, habiendo sido todos ellos realizados a nivel experimental.

Este fármaco, al ser estructuralmente un ácido graso de cadena ramificada, podría competir con los ácidos grasos en su unión al Co A y la carnitina para la beta-oxidación, con la consiguiente depresión de la misma a nivel mitocondrial, lo que favorecería la esteatosis. Por otra parte, no se descarta una acción inhibidora directa del ácido valproico (y, sobre todo, del ácido 4-en valproico) sobre los enzimas de la beta-oxidación (Barrio Arredondo, M.I. y cols., 1987). Jezequel y cols. (1984), administrando ácido

valproico a ratas, describen una distensión de las cisternas del aparato de Golgi, debida a un acúmulo de partículas lipoproteicas. Hori y Suga (1985), estudiando los efectos del ácido valproico sobre la beta-oxidación peroxisomal en la rata y el ratón, observaron un incremento de la actividad de la misma, que fue superior en el hígado de rata que en el de ratón, y un aumento del peso hepático y del contenido proteico; describen también un descenso significativo del colesterol y triglicéridos séricos en la rata pero no en el ratón. Ya que el clofibrato, un conocido agente hipolipemiante, induce una marcada proliferación de peroxisomas y mitocondrias hepáticas con incremento de la actividad de ambas beta-oxidaciones, dichos autores concluyen diciendo que el ácido valproico, al aumentar la beta-oxidación hepática, actuaría de forma similar a dicho medicamento. No obstante, dadas las diferencias observadas entre especies, recomiendan la necesidad de investigar la relación entre los efectos hipolipemiantes del ácido valproico (o de su metabolito) y los cambios en la beta-oxidación peroxisomal en el ser humano.

En nuestro estudio el ácido valproico produjo en niños y en adultos varones, pero no en mujeres, un descenso del colesterol total plasmático en un porcentaje similar al hallado por Hori y Suga (1985) en ratas. Sin embargo, no encontramos modificaciones de los triglicéridos plasmáticos; a este respecto hay que tener en cuenta que otros autores (Thurston, J.H. et al., 1985) describen una inhibición de la beta-oxidación mitocondrial con este medicamento y no una estimulación, que pudiera estar influyendo en esas diferencias. Por tanto, el mecanismo de acción del ácido valproico no sería totalmente superponible al del clofibrato y explicaría las discrepancias observadas en las modificaciones de los lípidos séricos con clofibrato y ácido valproico.

El efecto de aumento de la apoproteína A ejercido por estos fármacos no parece estar solo mediado por la acción inductora enzimática de los mismos, ya que el ácido valproico que carece de efecto inductor enzimático manifiesto también incrementó dicha apoproteína y en nuestro estudio se detectó una correlación entre esta apoproteína y el colesterol HDL mucho menor para este medicamento que para el resto de los grupos de trata-

miento. En este contexto es necesario recordar, tal y como se expresó en el apartado 1.1.2., que existen diversas clases de apo A cuya síntesis tiene lugar tanto a nivel hepático como intestinal e incluso la apo A-IV que se origina exclusivamente en intestino. Por el contrario, en todos los grupos estudiados se observó una excelente correlación entre los niveles plasmáticos de colesterol LDL y apo B, por lo que la capacidad del ácido valproico de disminuir el nivel de esta apoproteina parece claramente relacionada con su acción hipolipemiante sobre el colesterol LDL.

Parece claro que sería necesario realizar más estudios para dilucidar el mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas, sobre todo de carácter prospectivo y en distintos grupos de edad y sexo.

CONCLUSIONES

1) Todos los tratamientos valorados modificaron los niveles plasmáticos de lípidos y apoproteínas en los pacientes epilépticos; los efectos beneficiosos más acusados se observaron en los sujetos menores de 15 años y en el sexo femenino.

2) La carbamazepina produjo una disminución del índice aterogénico a expensas de un aumento del colesterol HDL.

3) El ácido valproico originó un descenso del índice aterogénico a expensas de una disminución del colesterol total.

4) El fenobarbital no modificó el índice aterogénico en la casuística global, aunque se apreció un descenso de este parámetro en los sujetos menores de 15 años y en las mujeres.

5) En los pacientes tratados con politerapias se apreció un aumento global del índice aterogénico que no se reflejó posteriormente en ninguno de los subgrupos estudiados.

6) Las cuatro terapias valoradas aumentaron de forma significativa las concentraciones de apoproteína A; esta acción fue particularmente relevante en el caso de la carbamazepina, ya que se detectó en todos los subgrupos evaluados, independientemente del sexo y de la edad.

7) El único fármaco que indujo modificaciones relevantes de la apoproteína B fue el ácido valproico, que produjo un descenso en las tasas de esta apoproteína detectable en la casuística global, en los sujetos menores de 15 años y en los varones.

8) Los efectos favorables sobre el perfil lipídico se produjeron de forma consistente en la mayoría de los grupos estudiados con el uso de la carbamazepina y del ácido valproico, fármacos a los que cabe atribuir un efecto potencial antiaterogénico.

9) El mecanismo de acción de los antiepilépticos sobre los lípidos, las lipoproteínas y las apoproteínas puede estar parcialmente mediado por un efecto inductor enzimático a nivel hepático; si bién, es necesario precisar que también parecen actuar a otros niveles del metabolismo lipídico.

BIBLIOGRAFIA

ABERG, H.; LITHELL, H.; SELINUS, I.; HEDSTRAND, H. (1985). Serum triglycerides are a risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris. Results from a 10 year follow-up of Uppsala Preventive Study. *Atherosclerosis*, **54**, 89-97

ALAUPOVIC, P. (1971). Apolipoproteins and lipoproteins. *Atherosclerosis*, **13**, 141-146

ALTSCHUL, R.; HOFFER, A.; STEPHEN, J.D. (1955). Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch. Biochem. Biophys.*, **54**, 558-559

AMERICAN HEART ASSOCIATION. (1986). Diagnosis and treatment of primary hyperlipidemia in childhood. *Circulation*, **74** (suppl. A), 1181-1198

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION (1986). Agents used to treat hyperlipidemia. En: A.M.A. (ed.). *Drugs Evaluations.* Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp. 903-926

AMERY, A.; LIJNEN, P. (1988). Alterations in lipid metabolism induced by antihypertensive therapy. *Drugs*, **36**, (Suppl. 2), 1-5

AMES, R. (1988). Effects of diuretic drugs on the lipid profile. *Drugs*, **36**, (Suppl. 2), 33-40

AMES, R.P. (1986). The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins II. Non-diuretic drugs. *Drugs*, **32**, 335-357

AMES, R.P.; HILL, P. (1978). Raised serum lipid concentrations during diuretic treatment of hypertension: a study of predictive indexes. *Clin. Sci.*, **55**, (Suppl. 4), 311-314

AMES, R.P.; PEACOCK, P. (1984). Serum cholesterol during treatment of hypertension with diuretic drugs. *Arch. Intern. Med.*, **144**, 710-714

ANDERSON, K.M.; CASTELLI, W.P.; LEVY, D. (1987). Cholesterol and mortality, 30 years of follow-up from the Framigham Study. *J A M A*, **257**, 2176-2180

APOLIPOPROTEINA B y aterogénesis. (1988). *Lancet (ed. esp.)*, **13**, 39-40

ARNTZENIUS, A.C. (1989). Regresión de la aterosclerosis. *Colesterol*, **2**, 23-26

ASSMANN, G.; DAVIGNON, J.; FERNANDEZ-CRUZ, A.; GOTTO, A.M.; JACOTOT, B.; LEWIS, B.; PAOLETTI, R. (1989b). Mujeres y cardiopatía isquémica. *Rev. Clin. Esp.*, 185, 308-315

ASSMANN, G.; DAVIGNON, J.; FERNANDEZ-CRUZ, A.; GOTTO, A.M.; JACOTOT, B.; LEWIS, B.; PAOLETTI, R. (1989a). Perfil del colesterol HDL en 1988. *Rev. Clin. Esp.*, 184, 421-430

AVOGARO, P.; BITTOLO BON, G.; CAZZOLATO, G. (1981). Need for new classification of lipoprotein derangements in human atherosclerosis. *Lancet*, 1, 1257

BACON, C.J.; MUCKLOW, J.C.; RAWLINS, M.D.; HIERONS, A.M.; WEBB, J.K.B.; WEIGHTMAN, D. (1981). Placebo-controled study of phenobarbitone and phenytoin in the profilaxis of febrile convulsions. *Lancet*, **2**, 680-683

BAEZA, J.; PLAZA, I.; OTERO, J.; MUÑOZ, T.; RUIZ-JARABO, C.; PARRA, I.; ASENSIO, J.; ORELLANA, M.A.; MADERO, R.; SANCHEZ, J.; CEÑAL, M.J.; PUGA, M. (1985). Estudio Fuenlabrada. Valores normales de lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes. *Rev. Esp. Cardiol.*, **38**, (suppl. II), 59

BALAGUER-VINTRO, I.; SANS, S. (1985). Coronary heart disease mortality trends and related factors in Spain. *Cardiology*, **72**, 97-104

BANTLE, J.P.; OPPENHEIMER, J.H.; SCHWARTZ, H.L.; HUNNINGHAKE, D.B.; PROBSTFIELD, J.L.; HANSON, R.F. (1981). TSH response to TRH in euthyroid hypercholesterolemic patients treated with graded doses of dextrothyroxine. *Metabolism*, 30, 63-68

BARNHART, J.W.; SEFRANKA, J.A.; MACINTOSH, D.D. (1970). Hypocholesterolemic effect of 4,4'-(isopropylidenedithio)-bis(2,6-di-t-butylphenol) (probucol). *Am. J. Clin. Nutr.*, 23, 1229-1233

BARRIO ARREDONDO, M.T.; JIMENEZ RODRIGUEZ-VILA, M.; DUEÑAS LAITA, A.; CONDE LOPEZ, M.; PICORNELL DARDER, I.; CARO-PATON GOMEZ, A. (1987). Hepatotoxicidad del ácido valproico. *Rev. Esp. Epilepsia*, 2, 36-39

BECKER, C.M.; HARRIS, R.A. (1983). Influence of valproic acid on hepatic carbohydrate and lipid metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, 223, 381-392

BERAN, R.G.; SUTTON, C. (1982). Treatment of epilepsy. Monotherapy versus polytherapy. *Med. J. Aust.*, 2, 135-138

BERLIT, P.; KRAUSE, K.H.; HEUCK, C.C.; SCHELLENBERG, B. (1982). Serum lipids and anticonvulsants. *Acta Neurol. Scand.*, 66, 328-333

BIERMAN, E.L.; GLOMSET, J.A. (1985). Disorders of lipid metabolism. En: Williams, I., Wilson, J.D., Foster, D.W. (eds.). *Textbook of endocrinology*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp. 1108-1135

BIESBROECK, R.; ORAN, J.F.; ALBERS, J.J.; BIERMAN, E.L. (1983). Specific high-affinity binding of high density lipoproteins to cultured human skin fibroblast and arterial smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, 71, 525-539

BLANKENHORN, D.H.; NESSIN, S.A.; JOHNSON, R.L.; SANMARCO, M.E.; AZEN, S.P.; CASHIN-HEMPHILL, L. (1987). Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *J A M A*, 257, 3233-3240

BOBERG, J.; BOBERG, M.; GROSS, R.; GRUNDY, S.; AUGUSTIN, J.; BRROWN, V. (1977). The effect of treatment with clofibrate on hepatic triglyceride and lipoprotein lipase activities of post heparin plasma in male patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*, **27**, 499-503

BRENSIKE, J.F.; LEYIR, I.; KELSEY, S.F. et al. (1984). Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II Coronary Intervention Study. *Circulation*, **69**, 313-324

BROWN, M.S.; COLDSTEIN, J.L. (1981). Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors. *N. Engl. J. Med.*, **305**, 515-517

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. (1983). Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *J. Clin. Invest.*, **72**, 743-747

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. (1985). Aterosclerosis. Colesterol y receptores de LDL. *Investigación y Ciencia*, 30-39

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. (1986a). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, **232**, 34-47

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. (1986b). Drogas usadas en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias. En: Goodman - Gilman, A.; Goodman, L.S.; Rall, T.W.; Murad, F. (eds.) *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Madrid, Ed. Médica Panamericana S.A., pp. 787-804

BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. (1987). The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. En: Harrison, T.R., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. (eds.). *Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, 1650-1661

BROWN, W.V.; GOLDBERG, I.J.; GINSBERG, H.N. (1984). Treadment of common lipoprotein disorders. *Progr. Cardiovas. Dis.*, **27**, 1-21

BRUNZELL, J.D. (1985). The hyperlipoproteinemias. En: Cecil, R.L., Wyngaarden, J.B., Smith, L.H. (eds.). *Textbook of Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp. 1109-1116

CALLAGHAN, N.; KENNY, R.A.; O'NEILL, B.; CROWLEY, M.; GOGGIN, T. (1985). A prospective study between carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48, 639-644

CALLAGHAN, N.; O'DWYER, R.; KEATING, J. (1984). Unnecesary polypharmacy in patients with frequent seizures. *Acta Neurol. Scand.*, 69, 15-19

CAMEJO, G. (1988). Mecanismos aterógenos de las lipoproteínas. En: Carmena, R. (ed.). *Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento*. Barcelona, Doyma, pp. 39-53

CAMPOY, C.; BAYES, R.; PEREZ, E.; BLAZQUEZ, A.; MOLINA, J.A. (1987). Colesterol total y unido a lipoproteínas en niños de alto riesgo de aterogénesis. *XX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría*, Córdoba, pp. 7

CAÑABATE GONZALEZ, C. (1988). Lípidos y lipoproteínas plasmáticas en la obesidad infantil. Riesgo aterogénico. *Tesina de Grado de Licenciatura*. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

CARLSON, L.A.; OLSSON, A.G. (1979). Effect of drugs on lipoprotein metabolism. *Prog. Biochem. Pharmacol.*, 15, 238-257

CARMENA, R. (1988). Hiperlipoproteinemias: concepto, clasificación, patogenia y diagnóstico. En: Carmena, R. (ed.). *Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento*. Barcelona, Doyma, pp. 27-37

CARMENA, R. (1988). Tratamiento de las hiperlipoproteinemias con fármacos hipolipemiantes. En: Carmena, R. (ed.). *Hiperlipoproteinemias*. Clínica y tratamiento. Barcelona, Doyma, pp. 129-142

CARMENA, R.; SERRANO, S. (1988). Hiperlipoproteinemias, aterosclerosis y riesgo coronario. Importancia de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En: Carmena, R. (ed.) *Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento.* Barcelona, Doyma, pp. 143-157.

CASTELLI, W.P.; GARRISON, R.J.; WILSON, P.W.F.; ABBOTT, R.D.; KALOUSDIAN, S.; KANNEL, W.B. (1986). Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *J A M A*, **256**, 2835-2838

CHADWICH, D.M. (1988). Comparación de la monoterapia con valproato y otros fármacos antiepilépticos en el tratamiento de los transtornos convulsivos. *Am. J. Med.*, 84 (suppl. 1A), 8-12

CHEN, S-H.; HABIB, G.; YANG, C-Y; GU, Z-W.; LEE, B.R.; WENG, S-A.; SILBERMAN, S.R.; CAI, S-J.; DESLYPERE, J.F.; ROSSENEU, M.; GOTTO, A.M.; LI, W-H.; CHAN, L. (1987). Apolipoprotein B-48 is The product of a messenger RNA with an organspecific in-frame stop codon. *Science*, **238**, 363-366

CLUCAS, A.; MILLER, N. (1988). Effects of acebutolol on the serum lipid profile. *Drugs*, 36, (Suppl. 2), 41-50

COMMITTEE OF PRINCIPAL INVESTIGATORS. (1978). A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br. Heart J.*, **40**, 1069-1118

COMMITTEE OF PRINCIPAL INVESTIGATORS. (1984). WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet*, **2**, 600-605

CONNOR, S.L.; CONNOR, W.E.; SEXTON, G.; CALVIN, L.; BACON, S. (1982). The effects of age, body weight and family relationships on plasma lipoproteins and lipids in men, women and children or randomly selected families. *Circulation*, **65**, 1290-1298

CORONARY Drug Project. (1972). Findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. *J A M A*, **220**, 996-1002

CORONARY Drug Project. (1975). Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *J A M A.*, **231**, 360-365

DAVIS, C.D.; GORDON, D.; LA ROSA, J.; WOOD, P.D.S.;HALPERIN, M. (1980). Correlations of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels with other plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Circulation*, **62** (suppl.IV), 24-30

DREIFUS, F.E.; LANGER, D.H. (1988). E. ctos secundarios del valproato. *Am. J. Med.*, **84** (suppl. 1A), 47-55

DURRINGTON, P.N. (1979). Effect of phenobarbitone on plasma apolipoprotein B and plasma high-density-lipoprotein cholesterol in normal subjects. *Clin. Sci.*, **56**, 501-504

EISENBERG, S. (1989). Regulación de la cascada de la apo B-100. *Colesterol*, **2**, 1-6

ELECCION de los fármacos reductores del colesterol (1988b). *Med. Lett. Drugs Ther. (ed. española)*, **10**, 111-114

ERKELENS, D.W.; BAGGEN, M.G.A.; DOORMAAL VAN, J.J.; KETTNER, M.; KONINGSBERGER, J.C.; MOL, M.J.T.M.(1988). Clinical experience with simvastatin compared with cholestyramine. *Drugs*, **36**, (Suppl. 3), 87-92

FISCHBACHER, E. (1982). Effect of reduction of anticonvulsants on wellbeing. *Br. Med. J. (Clin. Res.)*, **285**, 423-424

FLOREZ, J.; ARMIJO, J.A.; MEDIAVILLA, A. (1988). Fármacos hipolipoproteinemiantes. Fármacos anorexiantes. En: Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, A. (eds.). *Farmacología Humana*. Bilbao, EUNSA, tomo II, pp. 749-768

FRANCESCHINI, G.; MONTANARI, G.; CITTELLA, C.; COLOMBO, I.; SIRTORI, C.R. (1985). Cimetidine increases HDL-cholesterol, particulary in the HDL-3 subfracción. *Metabolism*, **34**, 597-599

FREEDMAN, D.S.; SRINIVASAN, S.R.; CRESANTA, J.L.; WEBBER, L.S.; BERENSON, G.S. (1987). Serum lipids and lipoproteins. *Pediatrics*, **80** (suppl.), 789-796

FRICK, M.H.; ELO, O.; HAAPA, K.; HEINONEN, O.P.; HEINSALMI, P.; HELO, P.; HUTTUNEN, J.K.; KAITANIEMI, P.; KOSKINEN, P.; MANNINEN, V.; MÄENGÄÄ, H.; MÄLKONEN, M.; MÄNTTÄRI, M.; NOROLA, S.; PASTERNACK, A.; PIKKARAINEN, J.; ROMO, M.; SJÖBLOM, T.; NIKKILÄ, E.A. (1987). Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dislipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, **317**, 1237-1245

FRIDEDWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, **18**, 499-502

GIBALDI, M. (1984). Pharmacokinetic variability. Body weight, age, sex, and genetic factors. En: Lea and Febiger (eds.) *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Philadelphia, pp. 206-227

GLUECK, C. (1983). Influence of gemfibrozil on high-density lipoproteins. *Am. J. Cardiol.*, **52**, 31B-34B

GOLDBOURT, V.; HOLTZMAN, E.; NEUFELD, H.N. (1985). Total and high density lipoprotein cholesterol in the serum and risk of mortality: evidence of a threshod effect. *Br. Med. J.*, **290**, 1239-1243

GOLDMAN, A.I.; STEELE, B.W.; SCHNAPER, H.W.; FITZ, A.E.; FROHLICH, E.D.; PERRY, H.M. (1980). Serum lipoprotein levels during chlortalidone therapy. *J A M A*, **224**, 1691-1695

GONZALEZ, C.; MARTINEZ, M.; BRETO, M.; ROMAR, A. (1985). Apolipoproteínas y lípidos séricos en una población sana. *Rev. Diag. Biol.*, **34**, 82-87

GRAINGER, SL.; NANJEE, M.N.; THOMSON, R.P.H.; MILLER, N.E. (1988). Effects of cimetidine and ranitidine on plasma high-density lipoprotein subclasses in humans. *Pharmacology*, **36**, 420-426

GRANIERI, E.; ROSATI, G.; TOLA, R.; PAVONI, M.; PAOLINO, E.; PINNA, L.; MONETTI, V.C. (1983). A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy, 1964-1978. *Epilepsia*, **24**, 502-514

GREEN, P.H.R.; GLICKMAN, R.M.; SAUDEK, C.D.; BLUM, C.B.; TALL, A.R. (1979). Human intestinal lipoproteins. Studies in chyluric subjects. *J. Clin. Invest.*, **64**, 233-242

GRETZER, I.; RÖSSNER, S. (1986). Long-term effects of pindolol on serum lipoproteins in hypertensive patients. *Acta Med. Scand.*, **219**, 367-370

GRUNDY, S.M. (1986). Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *J A M A*, **256**, 2849-2858

GRUNDY, S.M.; AHRENS, E.H.; SALEN, G. (1971). Interruption of the enteropatic circulation of bile acids in man: comparative effects of cholestyramine and ileal exclusion on cholesterol metabolism. *J. Lab. Clin. Med.*, **78**, 94-121

GRUNDY, S.M.; MOK, H.Y.I.; ZECH, L.; BERMAN, M. (1981). Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J. Lipid Res.*, **22**, 24-36

HAMSTEN, A. (1988). Apolipoproteins, dyslipoproteinaemia and premature coronary heart disease. *Acta Med. Scand.*, **223**, 389-403

HEISS, G.; JOHNSON, N.J.; REILAND, S.; DAVIS, C.E.; TYROLER, H.A. (1980). The epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation*, **62**, (suppl. 4), 116-136

HELDENBERG, D.; HAREL, S.; HOLTZMAN, M.; LEVTOW, O.; TAMIR, I. (1983). The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology*, **33**, 510-513

HELGELAND, A.; HJERMANN, I.; LEREN, P.; ENGER, S.; HOLME, I. (1978). High density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs: the Oslo study. *Br. Med. J.*, 2, 403

HOEG, J.M.; GREGG, R.E.; BREWER, H.B. (1986). An approach to the management of hyperlipoproteinemia. *J A M A*, **255**, 512-521

HOEG, J.M.; MATHER, M.B.; BOU, E.; ZECK, L.A.; BAILEY, K.R.; GREGG, R.E.; SPRECHER, D.L.; SUSSER, J.D.; PIKUS, A.M.; BREWER, H.B. (1984). Normalization of plasma lipoprotein concentrations in patients with type II hyperlipoproteinemia by combined use of neomycin and niacin. *Circulation*, **70**, 1004-1011

HOOGWERF, B.J.; GRUND, V.R.; HUNNINGHAKE, D.B. (1984). Effect of cimetidine on plasma lipids and lipoproteins. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 217-220

HORIE, S.; SUGA, T. (1985). Enhancement of peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats and mice treated with valproic acid. *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 1357-1362

HULLEY, S.B.; ROSENMAN, R.H.; BAWOL, R.D.; BRAND, R.J. (1980). Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, **302**, 1383-1389

HUTTUNEN, J.K.; FRICK, M.H.; HEINONEN, O.P.; HEINSALMI, P.; MANNINEN, V.; MÄNTTÄRI, M.; ROMO, M. (1988). He[illegible]ki Heart Study. New perspectives in the prevention of coronary heart disease. *Drugs*, **36**, (Suppl. 3), 32-36

HYLANDER, B.; ELIASSON, K.; NILSSON-EHLE, P.; RÖSSNER, [illegible] (1985). Effects of long-term therapy with labetalol on lipoprotein metabolism in patients with mild hypertension. *Acta Med. Scand.*, **218**, 51-54

ILLINGWORT, D.R. (1988). An overview of lipid-lowering drugs. *Drugs*, **36**, (Suppl. 3), 63-71

ILLINGWORTH, D.R. (1987). Lipid -lowering drugs. An overview of indications and optimum therapeutic use. *Drugs*, **33**, 259-279

ILLINGWORTH, D.R.; PHILLIPSON, B.E.; RAPP, J.H.; CONNOR, W. E. (1981). Colestipol plus nicotinic acid in treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet*, **1**, 296-298

ILLINGWORTH, D.R.; SEXTON, G.J. (1984). Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Invest.*, **74**, 1972-1978

INNERARITY, T.L.; MAHLEY, R.W. (1978). Enhanced binding by cultured human fibroblast of apo E containing lipoproteins as compared with low density lipoproteins. *Biochemistry*, **17**, 1440-1447

INTERNATIONAL COLLABORATIVE GROUP. (1982). Circulating cholesterol level and risk of death from cancer in men aged 40-69 years. Experience of an international collaborative group. *J A M A*, **248**, 2853-2859

JARA, J.; BELLOD, P.; DELGADO, M.; TORRES, M.A.; RUBIO, M.J.; NUÑO, J.; OYA DE, M. (1985). Severidad de la arteriosclerosis coronaria y periférica en relación con el contenido en triglicéridos y colesterol de las lipoproteínas. *Rev. Clin. Esp.*, **177**, 70-74

JEZEQUEL, A.M.; BONAZZI, P.; NOVELLI, G.; VENTURINI, C.; ORLANDI, F. (1984). Early structural and functional changes in liver of rats treated with a single dose of valproic acid. *Hepatology*, **4**, 1159-1166

JOVEN, J.; RUBIES-PRAT, J. (1986). Lipoproteínas de alta densidad y ateroesclerosis. *Med. Clin. (Barc.).*, **87**, 468-471

JUUL-JENSEN, P.; FOLDSPANG, A. (1983). Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia*, **24**, 297-312

KANE, J.P.; MALLOY, M.J.; TUN, P.; PHILLIPS, N.R.; FREEDMAN D.D.; WILLIAMS, M.L.; ROWE, J.S.; HAVEL, R.J. (1981). Normalization of low-density-lipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolemia with a combined drug regimen. *N. Engl. J. Med.*, **304**, 251-258

KANNEL, W.B.; CASTELLI, W.; GORDON, T. (1971). Serum cholesterol, lipoproteins, and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.*, 74, 1-12

KESANIEMI, Y.A.; GRUNDY, S.M. (1984). Influence of gemfibrozil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man. *J A M A.*, **251**, 2241-2247

KIRKLAND, R.T.; KEENAN, B.S.; PROBSTFIELD, J.L.; PATSCH, W.; LIN, T-L; CLAYTON, G.W.; INSULL, W. (1987). Decrease in plasma high-density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence. Correlation with plasma testosterone levels. *J A M A*, **257**, 502-507

KITA, T.; BROWNS, M.S.; BILHEIMER, D.W.; GOLDSTEIN, J.L. (1982). Delayed clearance of very low density and intermediate density lipoproteins with enhanced conversion to low density lipoprotein in WHHL rabbits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 5693-5697

KNOPP, R.H.; GINSBERG, J.; ALBERS, J.J.; HOFF, C.; OGILVIE, J.T.; WARNICK, G.R.; BURROWS, ...; RETZLAFF, B.; POOLE, B. (1985). Contrasting effects of unmodified and time released forms of niacin on lipoproteins in hiperlipidemic subjects: clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism*, **34**, 642-647

KNOTT, T.J.; PEASE, R.J.; POWELL, L.M.; WALLIS, S.C.; RALL JR, S.D.; INNERARITY, T.L.; BLACKHART, B.; TAYLOR, W.H.; MARCEL, Y.; MILNE, R.; JOHNSON, D.; FULLER, M.; LUSIS, A.J.; McCARTHY, B.J.; MAHLEY, R.W.; LEVY-WILSON, B.; SCOTT, J. (1986). Complete protein secuence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. *Nature*, **323**, 734-738

KRAUSS, R.M.; WILLIAMS, P.T.; BRENSIKE, J.; DETRE, K.M.; LINDGREN, F.T.; KELSEY, S.F.; VRANIZAN, K.; LEVY, R.I. (1987). Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolaemic men. *Lancet*, **11**, 62-66

KRZESINSKI, J.M.; CARLIER, P.G.; RORIVE, G.L. (1988). Interrelationship of hypertension, plasma lipids and atherosclerosis. *Drugs*, **36**, (Suppl. 2), 18-26

KUO, P.T.; KOSTIS, J.B.; MOREYRA, A.; HAYES, J.A. (1981). Familial tipe II hiperlipoproteinemia with coronary heart disease: effects of colestipol plus nicotinic acid. *Chest*, **79**, 286-291

LANGER, T.; LEVY, R.I. (1968). Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *N. Engl. J. Med.*, **279**, 856-858

LASKARZEWSKI, P.; MORRISON, J.A.; GROOT de, I ; KELLY, K.A.; MELLIES, M.J.; KHOURY, P.; GLUECK, C.J. (1979). Lipid and lipoprotein in 108 children over a four-year period. *Pediatrics*, **64**, 584-591

LAUER, R.M.; LEE, J.; CLARKE, W.R. (1988). Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics*, 82, 309-318

LEHTONEN, A.; HIMANEN, P.; SARASTE, M.; NIITTYMÄKI, K.; MARNIEMI, J. (1986). Double-blind comparison of the effects of long-term treatment with soxazosin or atenolol on serum lipoproteins. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 21, (Suppl.), 77-81

LEISS, O.; BERGMANN, K.; GNASSO, A.; AUGUSTIN, J. (1985). Effect of gemfibrozil on biliary lipid metabolism in normolipidaemic subjects. *Metabolism*, 34, 74-82

LEVY, R.I. (1980). Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias. En: Goodman Gilman, A., Goodman, L.S., Gilman, A. (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York, Mc Millan, pp. 834-847

LEVY, R.I.; FREDICKSON, D.S.; SHULMAN, R.; BILHEIMER, D.W.; BRESLOW, J.L.; STONE, N.J.; LUX, S.E.; SLOAN, H.R.; KRAUS, R.M.; HERBERT, P.N. (1972). Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia. *Ann. Intern. Med.*, 77, 267-294

LEVY, R.I.; FREDICKSON, D.S.; SHULMAN, R.; BILHEIMER, D.W.; BRESLOW, J.L.; STONE, N.J.; LUX, S.E.; SLOAN, H.R.; KRAUS, LEWIS, B.; WOOTTON, I.D.P.; KRIKLER, D.M.; FEBRUARY, A.; CHAIT, A.; OAKLEY, C.M.; SIGURDSSON, G.; MAURER, B.; BIRKHEAD, J. (1974). Frequency or risk factors for ischaemic heart disease in a healthy British population. With particular reference to serum lipoprotein levels. *Lancet*, 1, 141-146

LEWIS, J.H.; ZIMMERMAN, H.J.; GARRET, C.T.; ROSENBERG, E. (1982). Valproate induced hepatic steatogenesis in rats. *Hepatology*, 2, 870-873

LIGA FRANCESA CONTRA LA EOILEPSIA. (1982). ¿Cual es la frecuencia de las epilepsias?. En: Sanofi Internacional (eds.). *Epilepsias y epilépticos. Preguntas y respuestas.* Grass Ediciones, Madrid, p. 4.

LINDEN, V. (1975). Myocardial infarction in epileptics. *Br. Med. J.*, **2**, 87

LIPID Reseach Clinics Program. (1984a). The lipid reseach clinics coronary primary prevention trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J A M A*, **251**, 351-364

LIPID Research Clinics Program. (1984b). The lipid research clinic coronary primary prevention trial results II. The relationship of reducction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *J A M A*, **251**, 365-374

LIVINGSTON, S. (1976). Phenytoin and serum cholesterol. *Br. Med. J.*, **1**, 586

LOVASTATINA para la hipercolesterolemia. (1988a). *Med. Lett. Drugs Ther. (ed. española)*, **10**, 9-12

LUOMA, P.V.; MYLLYLÄ, V.V.; HOKKANEN, E. (1982a). Relationship between plasma high-density lipoprotein cholesterol and anticonvulsant levels in epileptics. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **4**, 1024-1027

LUOMA, P.V.; PELKONEN, R.O.; MYLLYLÄ, V.; SOTANIEMI, E.A. (1979). Relationship between serum lipid and indices of drug metabolism in epileptics on anticonvulsants. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 235

LUOMA, P.V.; SOTANIEMI, E.A.; PELKONEN, R.O.; MYLLYLÄ, V.V. (1980). Plasma high-density lipoprotein cholesterol and hepatic cytochrome P-450 concentrations in epileptics undergoing anticonvulsant treatment. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **40**, 163-167

LUOMA, P.V.; SOTANIEMI, E.A.; PELKONEN, R.O.; PIRTTIAHO, H.I. (1985). Serum low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol, and liver size in subjects on drugs inducing hepatic microsomal enzymes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **28**, 615-618

LUOMA, P.V.; SOTANIEMI, E.A.; PELKONEN, R.O.; SAVOLAINEN, M.J.; EHNHOLM, C. (1982b). Induction and lipoproteins. *Lancet*, **1**, 625

LUOMA, P.V.; STENGARD, J.; RAUTIO, A.; MARNIEMI, J.; SOTANIEMI, E.A. (1989). High-density lipoprotein subfractions, apolipoproteins and hepatic mixed function oxidation. The effects of phenobarbital. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, (Suppl.), 93

MACIEJKO, J.J.; HOLMES, D.R.; KOTTKE, B.A.; ZINSMEISTER, A.R.; DINH, D.M.; MAO, S.T.T. (1983). Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, **309**, 385-389

MAHLEY, R.W. (1985). Atherogenic lipoproteins and coronary artery disease: concepts derived from recent advances in cellular and molecular biology. *Circulation*, **72**, 943-948

MAHLEY, R.W.; INNEARITY, T.L. (1983). Lipoproteins receptors and cholesterol homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta*, **737**, 197-222

MALLOY, M.J.; KANE, J.P.; KUNITAKE, S.T.; TUN, P. (1987). Complementarity of colestipol, niacin, and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Ann. Intern. Med.*, **107**, 616-623

MALMENDIER, C.L.; DELCROIX, C. (1985). Effects of fenofibrate on high and low density lipoprotein metabolism in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **55**, 161-169

MANN, J. (1988). Ensayos clínicos de disminución del colesterol. *Lipid*, **1**, 25-34

MASDEU, S. (1985). Lípidos y lipoproteínas. Metabolismo normal y patológico. Exploración de las hiperlipemias. *Rev. Diag. Biol.*, **34**, 461-470

MASDEU, S.; NUBIOLA, A.R.; MASANA, L.; RAS, M.R.; CHACON, P.; RAMOS, F.; RUBIES-PRAT, J. (1981). Colesterol HDL. Valores normales, influencia de los factores de riesgo vascular y dieta vegetariana. *Med. Clin. (Barc.)*, **76**, 246-250

MASDEU, S.; RAS, R.M. (1986). La lipoproteína (a) y la arteriosclerosis. *Med. Clin. (Barc.)*., **87**, 459-460

MATAIX VERDU, F. J.; MARTINEZ DE VICTORIA MUÑOZ, E. (1988). Lipoproteínas. En: Mataix Verdú, F.J. y Martínez de Victoria Muñoz, E. (eds.). *El Aceite de Oliva. (Bases para el futuro)*. Diputación Provincial de Jaén, Jaén, pp. 33-53

MATTSON, R.H.; CRAMER, J.A. (1988). El paso de la politerapia a la monoterapia en la epilepsia generalizada primaria. *Am. J. Med.*, **84** (suppl. 1A), 33-40

MEDICAMENTOS para la epilepsia (1989). *Med. Lett. Drugs Ther. (ed. española)*, 11, 29-32

MIDDEKE, M.; WEISWEILER, P.; SCHWANDT, P.; HOLZGREVE, H. (1987). Serum lipoproteins during antihypertensive therapy with beta blockers and diuretics: a controlled long-term comparative trial. *Clin. Cardiol.*, **10**, 94-98

MIETTINEN, T.A.; HUTTENEN, L.K.; KUSI, T. (1979). Effect of neomycin alone and in combination with cholestyramine on serum cholesterol and fecal steroids in hypercholesterolemic subjects. *J. Clin. Invest.*, **64**, 1485-1492

MILLER, N.E.; FORDE, O.H.; THELLE, D.S.; MJOS, O.D. (1977). The Tromso Heart Study. High-density lipoprotein and coronary heart disease: a prospective case-control study. *Lancet*, **1**, 965-968

MILLER, N.E.; NESTEL, P.J. (1973). Altered bile acid metabolism during treatment with phenobarbitone. *Clin Sci.*, **45**, 257-262

MONACO, F.; SECHI, G.P.; MUTANI, R.; MELONI, T.; MELA, M.G.; MASIA, G.; TONDI, M. (1980). Lack of efficacy of carbamazepine in preventing the recurrence of febrile convulsions. In: Johannesen, I, Morselli, P.L., Pippenger, C.E., Richens, A., Smidt, D., Meinardi, H. (eds.) *Antiepileptic therapy: Advances in Drug Monitoring.* New York, Raven Press, pp. 75-79

MONTGOMERY, R.; DAYER, R.L.;CONWAY, T.W.; SPECTOR, A.A. (1982). Metabolismo de los lípidos. En: Montgomery, R.;Dayer, R.L.; Conway, T.W.; Spector,A.A.(eds.). *Bioquímica Médica.* Barcelona, Salvat, pp. 391-451.

MORDASINI, R.; RIESEN, W.F. (1989). Constelación aterogénica de lipoproteínas. *Colesterol*, 2, 20-22

MORENO CARRETERO, E. Y PITA CALANDRE, E. (1987). Valoración de la terapia antiepiléptica seguida por los pacientes sometidos a determinación plasmática en un Servicio de Farmacología Clínica. En: *II Premio Iberoamericano de Epilepsia*, Sanofi Internacional, Grass Ediciones, Madrid, pp. 195-230

MORLEDGE, J.H. (1983). Clinical efficacy and safety of indapamide in essential hypertension. *Am. Heart J.*, 106, 229-232

MORSELLI, P.L.; FRANCO-MORSELLI, R.; BOSSI, L. (1980). Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. *Cli. Pharmacokinet.*, 5, 485-527

MURAD, F.; HAYNES, R. C. (1986). Estrógenos y progestágenos. En: Goodman Gilman, A., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. (eds.), *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Madrid, Editorial Médica Panamericana, pp. 1340-1365

MUURONEN, A.; KASTE, M.; NIKKILÄ, E.A.; TOLPPANEN, E.M. (1985). Mortality from ischaemic heart disease among patients using anticonvulsive drugs: a case control study. *Br. Med. J.*, 291, 1481-1483

NESTEL, P.J.; BILLINTON, T. (1981). Effects of probucol on low density lipoprotein removal and high density lipoprotein synthesis. *Atherosclerosis*, 38, 203-209

NIKKILÄ, E.A.; KASTE, M.; EHNOLM, C.; VIIKARY, J. (1978). Increase of serum high-density lipoprotein in phenytoin users. *Br. Med. J.*, **2**, 99

NORUM, K.R.; BERG, T.; HELGERUD, P.; DREVON, C.A. (1983). Transport of cholesterol. *Physiol. Rev.*, **64**, 1343-1419

NUÑO, J.; OYA DE, M. (1983). Lipoproteinlipasa: revisión de conjunto. *Rev. Clin. Esp.*, **170**, 83-87

O'NEILL, B.; CALLAGHAN, N.; STAPLETON, M.; MOLLO, W. (1982). Serum elevation of high density lipoprotein (HDL) cholesterol in epileptic patients taking carbamazepine or phenytoin. *Acta Neurol. Scand.*, **65**, 104-109

OHATA, I.; SAKAMOTO, N.; KAZUKO, N.; MAENO, H. (1984). Low density lipoprotein-lowering and high density lipoprotein-elevating effects of nicardipine in rats. *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 2199-2205

OLLER-DAURELLA, L.; OLLER FERRER-VIDAL, L. (1988). Nuevos datos obtenidos en la supresión de tratamiento hasta fines de 1987. *Rev. Esp. Epilepsia*, **3**, 188-191

OLOFSSON, S.O.; BJURSELL, G.; BOSTRÖM, K.; CARLSSON, P.; ELOVSON, J.; PROTTER, A. A.; REUBEN, M. A.; BONDJERS, G. (1987). Apolipoprotein B: structure, biosynthesis and role in the lipoprotein assembly process. *Atherosclerosis*, **68**, 1-17

OLSSON, A.G.; CARLSON, L.A.; ANGGARD, E.; CIABATONI, G. (1983). Prostacyclin production augmented in the short term by nicotinic acid. *Lancet*, **2**, 565-566

OLSSON, A.G.; MÖLGAARD, J. (1988). The future of pharmacological therapy for risk factor reduction. Hyperlipidaemia. *Drugs*, **36**, (Suppl. 3), 115-120

OMMERARITY, T.L.; WEISGRABER, K.H.; ARNOLD, K.S.; (1987). Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 6.919-6.923

ORCHARD, T.V.; DONAHUE, R.P.; KULLER, L.H.; HODGE, P.N.; DRASH, A.L. (1983). Cholesterol screening in childhood: does it predict adult hypercholesterolemia? The Beaver County experience. *J. Pediatr.*, **103**, 687-691

OYA DE, M.; RUBIO, M.J.; MATA, P.; ALVAREZ-SALAS, L.; AZPEITIA, J.G.; NUÑO, J. (1988). Hipertrigliceridemias primarias. En: Carmena, R. (ed.). *Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento.* Barcelona, Doyma, pp. 69-77

PATSCH, J.R.; PRASAD, S.; GOTTO, A.M.; BENGTSSON-OLIVECRONA, G. (1984). Postprandial lipemia. A key for the conversion of high density lipoprotein-2 into high density lipoprotein3 by hepatic lipase. *J. Clin. Invest.*, **74**, 2017-2023

PELKONEN, R.; FOGELHOLM, R.; NIKKILA, E.A. (1975). Increase in serum cholesterol during phenytoin treatment. *Br. Med. J.*, **4**, 85

PENRY, J.K.; DEAN, J.C. (1988). Monoterapia con valproato en las crisis parciales. *Am. J. Med.*, **84** (suppl. 1A), 21-24

PITA CALANDRE, E. (1989). Principios generales del tratamiento; efectos adversos de los fármacos antiepilépticos. En: Epilepsia: formación continuada. *Acción Médica* (en prensa).

PLAZA PEREZ, I. (1987). Epidemiologia y prevención primaria de la cardiopatía isquémica. *Rev. Esp. Cardiol.*, **41**, 35-55

POWELL, L.M.; WALLIS, S.C.; PEASE, R.J.; EDWARDS, Y.H.; KNOTT, T.J.; SCOTT, J. (1987). A novel form of tissue-spescific RNA processing produces apolipoprotein-B-48 in intestine. *Cell*, **50**, 831-840

RADDE, I.C.; HOLLAND, F.J. (1985). Receptors and drug actions: developmental aspects. En: MacLeod, S.M. and Radde, I.C. (eds.). *Textbook of Pediatric Clinical Pharmacology*. Littleton, Massachusetts, PSG Publishing Company, pp. 88-110

RANE, A. (1984). Changes in drug metabolism during child growth. En: Lemberger, L. and Reidenber, M.A. (eds.). *Proceedings of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Washington, 861-867

REARDON, M.F.; NESTER, P.J.; GRAIG, I.H.; HARPER, R.W. (1985). Lipoprotein predictor of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation*, 71, 881-888

REDDY, M.N. (1985). Effect of anticonvulsant drugs on plasma total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **180**, 359-363

RELATIONSHIP of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Finai report of the Pooling Project Research Group. (1978). *J. Chronic Dis.*, **31**, 201-306

RIFICI, V.A ; EDER, H.A. (1984). A hepatocyte receptor for high density lipoproteins specific for apolipoprotein A. *J. Biol. Chem.*, **259**, 13814-13818

ROUFFY, J.; JAILLARD, J. (1986). Effects of two antihypertensive agents on lipids, lipoproteins, and apoproteins A and B. Comparison of prazosin and atenolol. *Am. J. Med.*, **80**, (Suppl. 2A), 100-103

RUBIES-PRAT, J. (1986). Perspectivas en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis. *Rev. Clin. Esp.*, **179**, 283-284

RUBIES-PRAT, J. (1987). Alteraciones primarias y secundarias de las lipoproteínas de alta densidad. *Rev. Clin. Esp.*, **181**, 327-331

RUBIO, M.J.; NUÑO, J.; DE OYA, M. (1986). Apolipoptoteínas. *Rev. Clin. Esp.*, **179**, 308-316

SAKU, K.; GARTSIDE, P.S.; HYND, B.A.; KASHYAP, M.L. (1985). Mechanism of action of gemfibrocil on lipoprotein metabolism. *J. Clin. Invest.*, **75**, 1702-1712

SAMUEL, P. (1979). Treatment of hypercholesterolemia with neomycin: a time for reappraisal. *N. Engl. J. Med.*, **301**, 595-597

SAMUELSSON, O.; WILHELMSEN, L.; ANDERSSON, O.K.; PENNERT, K.; BERGLUND, G. (1987). Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. *J A M A*, **258**, 1768-1776

SCHAEFER, E.J.; LEVY, R.I. (1985). Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N. Engl. J. Med.*, **312**, 1300-1310

SCHMIDT, D. (1933). Single drug therapy for intractable epilepsy. *J. Neurol.*, **229**, 221-226

SEGURA, R. (1988). Composición y estructura de las lipoproteínas. En: Soler-Argilaga,C., Ascasco, J., Carmena, R., Gómez Gerique, J.A., Masana, L., Oya de, M., Rubiés Prát, J., Segura, R., Serrano, S., Tomás Abadal, L. (eds.). *Lipoproteínas plasmáticas y aterosclerosis coronaria.* Barcelona, MCR, pp. 29-70

SHAPER, A.G.; JONES, K.W. (1959). Serum cholesterol, diet, and coronary heart disease in African and Asians in Uganda. *Lancet*, **2**, 534-537

SHEPHERD, J.; PACKARD, C.J.; BICKER, S.; LAWRIE, T.D.V.; MORGAN, H.G. (1980). Cholestyramine promotes receptor-mediated low-density-lipoprotein catabolism. *N. Engl. J. Med.*, **302**, 1219-1222

SHERWIN, R.W.; WENTWORTH, D.N.; CUTLER, J.A.; HULLEY, S.B.; KULLER, L.H.; STAMLER, J. (1987). Serum cholesterol levels and cancer mortality in 361.662 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J A M A*, **257**, 943-948

SHINNAR, S.; VINNING, E.; MELLITS, E.D.; D'SOUZA, B.J.; HELDEN, K.; BAUMGARDNER, R.A.; FREEDMAN, J.M. (1985). Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. *N. Engl. J. Med.*, **313**, 976-980

SHORVON, S.D.; CHADWICK, D.; GALBRAITH, A.W.; REYNOLDS, E.H. (1978). One drug for epilepsy. *Br. Med. J.*, **1**, 474-476

SHORVON, S.D.; GALBRAITH, A.W.; LAUNDY, M.; VYDELINGUM, L.; REYNOLDS, E.H. (1980). Monotherapy for epilepsy. En: Johannessen, I, Morselli, P.L., Pippenger, C.E., Richens, A., Smidt, D., Meinardi, H. (eds.). *Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring.* Raven Press, New York, pp. 213-220

SHORVON, S.D.; REYNOLDS, E.H. (1977). Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *Br. Med. J.*, **1**, 1635-1637

SHORVON, S.D.; REYNOLDS, E.H. (1979). Reduction in polypharmacy for epilepsy. *Br. Med. J.*, **2**, 1023-1025

SLATER, E.E.; MACDONALD, J.S. (1988). Mechanism of action and biological profile of HMG CoA reductase inhibitors. A new therapeutic alternative. *Drugs*, **36**, (Suppl. 3), 72-87

SOLBERG, L.A.; STRONG, J.P. (1983). Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis*, **3**, 187-198

SOLER-ARGILAGA, C. (1988). Lipoproteínas plasmáticas. Consideraciones fisicoquímicas y metabólicas. En: Carmena, R. *Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento.* Barcelona, Doyma, pp. 15-26

STAMLER, J. (1978). Lifestyles, major risk factors, proof and public policy. *Circulation*, **58**, 3-19

STAMLER, J.; WENTWORTH, D.; NEATON, J.D. (1986). Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?. *J A M A*, **256**, 2823-2828

STEINBERG, D. (1986). Studies on the mechanism of action of probucol. *Am. J. Cardiol.*, **57**, 16-21

STEINER, G.; SCHWARTZ, L.; SHUMAK, S.; POAPST, M. (1987). The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. *Circulation*, **75**, 124-130

STEWART, J.M.; PACKARD, C.J.; LORMER, A.R.; BOAG, D.E.; SHEPHERD, J. (1982). Effects of bezafibrate on receptor mediated and receptor independent low density lipoprotein catabolism in type II hyperlipoproteinemic subjects. *Atherosclerosis*, **44**, 355-368

STRYER, L. (1988). Biosíntesis de lípidos de membrana y de hormonas esteroideas. En: Stryer, L. (ed.). *Bioquímica*. Barcelona, Reverté S.A., volumen II, pp. 553-580.

SUPERKO, H.R.; WOOD, P.D.; KRAUSS, R.M. (1989). Effect of alpha- and selective beta-blockade for hypertension control on plasma lipoproteins, apoproteins, lipoprotein subclasses, and postprandial lipemia. *Am. J. Med.*, **86**, (Suppl. 1B), 26-31

SWISLOCKI, A.L.M.; HOFFMAN, B.B.; SHEU, W.H.H.; CHEN, Y.D.I.; REAVEN, G.M. (1987). Effect of prazosin treatment on carbohydrate and lipoprotein metabolism in patients with hypertension. *Am. J. Med.*, **86**, (Suppl. 1B), 8-13

TALL, A.R. (1986). Plasma lipid transfer proteins. *J. Lipid. Res.*, **27**, 361-367

TATAMI, R.; MABUCHI, H.; UEDA, K.; UEDA, R.; HABA, T.; KAMEYANI, T.; ITO, S.; KOIZUMI, J.; OHTA, M.; MIYAMOTO, S.; NAKAYAMA, A.; KANAYA, H.; OIWAKE, H.; GENDA, A. TAKEDA, R. (1981). Intermediate-density lipoprotein and cholesterol-rich very low density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease. *Circulation*, **64**, 1174-1184

THOMPSON, G.R.; SOUTAR, A.K.; SPENGEL, F.A.; JADHAV, A.; GAVIGAN, S.J.P.; MYANT, N.B. (1981). Defects of receptor mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 2591-2595

THORP, J.M.; WARING. W.S. (1962). Modification and distribution of lipids by ethyl chlorophenoxyisobutyrate. *Nature*, **194**, 948-949

THURSTON, J.H.; CARROLL, J.E.; HAUHART, R.E.; SCHIRO, J.A. (1985). A single therapeutic dose of valproate affects liver carbohydrate, fat, adenylate, aminiacid, coenzyme A and carnitine metabolism in infant mice: possible clinical significance. *Life Sci.*, **36**, 1643-1651

TIKKANEN, M.J.; PYÖRÄLÄ, K. (1988). Cholesterol reduction and coronary artery disease. An overview of clinical trials up to 1986. *Drugs*, **36**, 27-31

TURNBULL, D.M.; HOWEL, D.; RAWLINS, M.D.; CHADWICK, D.W. (1985). Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate?. *Br. Med. J.*, **290**, 815-819

VELASCO, M.; SILVA, H.; FELDSTEIN, E.; PELLICER, R.; MORILLO, J.; URBINA-QUINTANA, A.; HERNANDEZ-PIERETTI, O. (1985). Effects of prazosin and alphamethyldopa on blood lipids and lipoproteins in hypertensive patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **28**, 513-516

WALKER, A.R.P.; WALKER, B.F. (1978). High high-density-lipoprotein cholesterol in African children and adults in a population free of coronary heart disease. *Br. Med. J.*, **2**, 1336-1338

WALKER, J.F. (1988). HMG CoA reductase inhibitors. Current clinical experience. *Drugs*, 36, (Suppl. 3), 83-86

WALLACE, R.B.; HOOVER, J.; BARRET-CONNOR, E.; RIFKIND, B.M.; HUNNINGHAKE, D.B.; MACKENTHUN, A.; HEISS, G. (1979). Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and estrogen use. *Lancet*, 2, 111-115

WALLACE, R.B.; HUNNINGHAKE, D.B.; REILAND, S.; BARRETT-CONNOR, E.; MACKENTHUN, A.; HOOVER, J.; WAHL, P. (1980). Alterations of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels associated with consumption of selected medications. *Circulation*, 62, (suppl. 4), 77-82

WALLDIUS, G. (1984). Effect of verapamil on serum lipoproteins in patients with angina pectoris. *Acta Med. Scand.*, (Suppl.) **681**, 43-48

WEINER, L.; RÖSSNER, S. (1983). Atenolol 50 mg or metoprolol 200 mg. A comparison of antihypertensive efficacy, side effects and lipoprotein changes. *Acta Med. Scand.*, **677**, (Suppl.), 153-157

WILDER, B.J.; RANGEL, R.J. (1988). Revisión de la monoterapia con valproato en el tratamiento de crisis generalizadas tónico-clónicas. *Am. J. Med.*, **84** (suppl. 1A), 13-20

WILLIAMS, P.; ROBINSON, D.; BAILEY, A. (1979). High-density lipoprotein and coronary risk factors in normal men. *Lancet*, 1, 7[illegible]-75

WILSON, D.E.; LEES, R.S. (1972). Metabolic relationships among the plasma lipoproteins. Reciprocal changes in the concentrations of very low and low density lipoproteins in man. *J. Clin. Invest.*, **51**, 1051-1060

WINDLER, E.; GRETEN, H. (1989). Regulación de la circulación intravascular de los lípidos intestinales. *Colesterol*, **2**, 7-9

WOOLF, N. (1988). Interaction of lipoproteins with the artery wall. *Drugs*, **36**, (Suppl. 3), 46-50

YAMAMOTO, A.; MATSUZAWA, Y.; KISHINO, B.; HAYASHI, R.; HIROBE, K.; KIKKAWA, T. (1983). Effects of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **48**, 157-166