

LÍPIDOS

En esta sección de la revista, expertos Latino-Iberoamericanos responden preguntas preparadas por el equipo editor, acerca de un tema determinado. La opinión expresada aquí, no necesariamente es compartida por la revista.

Editor Jefe

Participante

1. Italo Campodonico.

Profesor Titular y Jefe Departamento de Obstetricia y Ginecología (Campus Oriente). Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Hospital del Salvador.

Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM)

Casilla 19088. Correo 19. Santiago-Chile. Tel. (56-2) 2283036 Telefax 2422798.

E-mail: italocampo@entelchile.net

2. Gabriel Tovar

Médico Ginecólogo. Universidad del Rosario.

Médico Endocrinólogo. Universidad del Rosario.

Profesor de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Universidad del Rosario. Universidad San Martín.

Médico de la Universidad de Endocrinología Ginecología.

Hospital de San José y Clínica San Pedro Claver.

E-mail: asomenopausia@hotmail.com

Preguntas:

1. ¿Cuáles son los parámetros de los lípidos y su riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)?
2. ¿Cuál es el peso de cada uno de los lípidos del perfil lipídico, incluyendo Lp(a) en el riesgo de ECV?
3. ¿En qué proporción participan los lípidos como causa de eventos cardiovasculares?
4. ¿La potente acción antilipídémica de la tibolona es buena o mala con relación a protección cardiovascular?

Respuestas

1. ¿Cuáles son los parámetros de los lípidos y su riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)?

Dr. Campodonico

Indicadores bioquímicos séricos de riesgo de ECV.-

LIPOPROTEÍNAS :

*Colesterol total (CT) alto	mayor que: 200 mg/dl
*Colesterol HDL (hdl-c) bajo	menor que: 40 mg/dl
*Colesterol LDL (ldl-c) alto	mayor que: 100 mg/dl
*Triglicéridos (TG) altos	mayor que: 150 mg/dl
*Lipoproteína (a) Lp(a) alta	mayor que: 25 mg/dl

OTROS FACTORES:

*Fibrinógeno alto	mayor que: 300 mg/dl
*Factores trombogénicos aumentados	(Factor V, VII y VIII)
*Homocisteína elevada	mayor que: 15 umol/ml
*Proteína C reactiva (PCR) alta	mayor que: 6mg/dl

1. International Lipid Information Bureau. Manual ILIB sobre lípidos para la Práctica clínica. Ed Waberly Hispánica. Argentina. 1998: 26-7

Dr. Tovar

Según la ILIB (Internacional Lipid Information Bureau) de Latinoamérica, se recomienda solicitar un perfil lipídico inicial después de los 20 años y posteriores controles periódicos, teniendo en cuenta que tienen mayor riesgo los hombres y las mujeres postmenopáusicas.

Es deseable que el colesterol total sea menor de 200 mg/dl; se considera riesgo potencial cuando los valores están entre 200 _ 239 mg/dl y alto riesgo cuando son de 240 mg/dl o mayores. El colesterol LDL debe ser 130 mg/dl, con riesgo potencial entre 130 y 159 mg/dl y alto riesgo cuando los valores son de 160 mg/dl o mayores; en los pacientes con diabetes o enfermedad coronaria, el colesterol LDL debe ser inferior a 100 mg/dl

El colesterol HDL difiere en hombres y en mujeres. En

hombres es preferible que sea mayor a 40 mg/dl, con un riesgo potencial entre 25 _ 35 mg/dl y alto riesgo cuando es menor a 25 mg/dl; en las mujeres es deseable que sea mayor a 45 mg/dl, con riesgo potencial entre 40 y 45 mg/dl y alto riesgo cuando es menor a 40 mg/dl. Los triglicéridos deben ser menores a 200 mg/dl, con riesgo potencial si son mayores a 200 y alto riesgo si además, el colesterol HDL es menor a 40 mg/dl o la relación CT/HDL es mayor a 5, es decir, si hay alteración en otras lipoproteínas.

1. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497

2. Panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento de dislipidemias del International Lipid Information Bureau (ILIB) Latinoamérica. Cardiovascular Risk Factors 1994;3;S1:1027

2. ¿Cuál es el peso de cada uno de los lípidos del perfil lipídico, incluyendo LP (a), en el riesgo cardiovascular?

Dr. Campodonico

Las alteraciones de las lipoproteínas predicen en forma diferente el riesgo de ECV en las mujeres en comparación con los hombres.

El estudio Framingham demostró en forma concluyente que el CT es un factor de riesgo independiente de ECV y su reducción en un 25% puede disminuir el riesgo en un 50%. El

CT pierde su valor predictivo de riesgo en mujeres mayores de 50 años, excepto en aquellas con valores superiores a 265 mg/dl.

Los valores elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) tienen un valor predictivo de riesgo, que no se modifica con la edad.

Niveles bajos de HDL-C también son un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria y tienen un mayor

valor predictivo que la elevación del LDL-C.

La relación CT y HDL-C (CT/ HDL-C) constituye el mejor índice predictivo de riesgo coronario, con aumento progresivo sobre un valor de 4.5.

Estudios epidemiológicos han permitido calcular que el riesgo coronario disminuye en un 2 a 3% cuando el CT disminuye en 1mg o cuando el HDL-C aumenta en igual magnitud.

Los TG parecen tener importancia como factor de riesgo de ECV sólo en mujeres premenopáusicas o cuando sus concentraciones plasmáticas son mayores que 265 mg/dl.

La hipertrigliceridemia suele acompañarse de otros factores de riesgo de ECV tales como: HDL-C en niveles bajos, intolerancia a la glucosa y partículas de LDL más densos y pequeños, de mayor capacidad aterogénica, por lo cual ha resultado más difícil establecer con mayor exactitud su valor predictivo como factor independiente de riesgo. Cabe destacar que el estudio Framingham señala que la combinación de TG elevados con niveles de HDL bajos fue responsable del doble de enfermedad cardiovascular, con relación a cualquier combinación de uno de ellos con otros factores de riesgo.

Niveles elevados de Lp(a) aparecen como factores emergentes de riesgo de ECV, con fuerte asociación, tanto en mujeres premenopáusicas (RR 5.1), como en postmenopáusicas menores de 65 años (RR 2.4.).

En mujeres con ECV prematura (menores de 60 años) y quienes presentan un perfil lipídico habitual dentro de límites normales, debiera determinarse adicionalmente Lp(a) y Apolipoproteína B y A-1, homocisteína y PCR.

I. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II) del National Cholesterol Education Program NIH Publication N°. 93-3096. 1993

2. Gartside PS; Wang P; Glueck CJ. Prospective assessment of coronary heart disease risk factors: the NHANES I epidemiologic follow-up study (NHEFS) 16-year follow-up. J Am

Coll Nutr 1998; 17: 263-9

3. Pearson TA. Population benefits of cholesterol reduction: epidemiology, economics, and ethics. American journal of cardiology 2000; 85 (12A): 20E-3E

Dr. Tovar

El perfil lipídico en las mujeres varía con la edad y difiere substancialmente del de los varones. El colesterol es similar a los 20 años de edad, se incrementa posteriormente en los varones y en las mujeres este incremento ocurre después de la menopausia, igualando a los varones. El colesterol HDL es mayor en las mujeres durante toda la vida y permanece constante hasta la menopausia, disminuyendo posteriormente. Los triglicéridos se incrementan en ambos sexos, pero en una proporción menor en las mujeres. Sin embargo, después de la menopausia, a los 70 años, se igualan.

En el estudio de Framingham, las mujeres con un nivel de colesterol total superior a 265 mg/dl aumentan dos veces el riesgo de enfermedad coronaria, comparadas con las mujeres con un nivel de 205 mg/dl o menor; si el colesterol total se incrementa el 1%, se incrementa un 2% a 3% la enfermedad coronaria y una disminución de 1 mg de colesterol LDL, disminuye 2% la incidencia de enfermedad coronaria. El colesterol HDL se relaciona inversamente con enfermedad coronaria; con un incremento en 10 mg/dl hay una disminución entre el 40-50% en el riesgo de enfermedad coronaria. Los triglicéridos no se consideran factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, sin embargo las lipoproteínas ricas en triglicéridos son aterogénicas, y el aumento de triglicéridos altera el metabolismo de LDL y HDL. El incremento en la lipoproteína (a) se asocia a aterogénesis y es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, no se relaciona con los lípidos tradicionales y es estructuralmente similar al plasminógeno; se encuentra elevada en el 17% de los pacientes con enfermedad coronaria y casi en el 20% de los familiares.

1. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham study. Am Heart J. 1987; 114:41319

2. Kuhn FE, Rackley CE. Coronary artery disease in women. Arch Intern Med. 1993;153:262636

3. ¿En qué proporción participan los lípidos como causa de eventos cardiovasculares?

Dr. Campodonico

Las dislipidemias constituyen probablemente el factor más importante de riesgo de ECV y se considera que representan algo más del 30% de dicho riesgo.

Otros factores como: edad, presión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, dieta, vida sedentaria, obesidad, especialmente la de tipo androide, aumento del fibrinógeno y de los factores de coagulación y antecedentes familiares, son también muy importantes, pues, en conjunto, representan alrededor del 70% del riesgo de ECV.

1. Blümel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Impacto de los Factores de Riesgo Coronario en Mujeres de Edad Media. *Rev Med Chil*. 2001 Sep; 129(9): 995-1002

2. Kuulasmaa K; Tunstall-Pedoe H; Dobson A; Fortmann S; Sans S; Tolonen H; Evans A; Ferrario M; Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations {see comments. *Lancet* 2000; 355 (9205): 675-87

Dr. Tovar

4.¿La potente acción antilipidémica de la tibolona (T) es buena o mala con relación a protección cardiovascular?

Dr. Campodonico

Los efectos de la tibolona sobre las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas están bien documentados, pero su significado aun no está definitivamente aclarado. Se ha descrito disminución significativa de TG y de Lp(a), lo cual sería favorable; mientras que, en general, no se observan modificaciones de CT, VLDL-C y LDL-C. Su efecto metabólico más controvertido es la disminución de los niveles de HDL, lo cual puede alcanzar hasta un 20%, lo que sería perjudicial. Sin embargo, cabe señalar que el mejor conocimiento de las HDL en general, sugiere que es distinto tener un HDL bajo por reducción de su síntesis, en cuyo caso sería perjudicial; que tenerlo bajo como consecuencia de un catabolismo acelerado, circunstancia que no implicaría un efecto deletéreo. La disminución de las HDL sin aumento del CT, acompañada de una disminución significativa de TG y de la Lp(a) permiten considerar que los cambios globales en las lipoproteínas inducidos por la tibolona serían favorables o a lo menos neutros.

Algunos estudios epidemiológicos indican que niveles plasmáticos elevados de TG constituyen un factor de riesgo más importante de ECV, que niveles de HDL reducidos en mujeres mayores de 50 años, por lo que tibolona podría tener ventajas sobre los estrógenos que tienden a aumentar las concentraciones de TG. Además, la tibolona es el esteroide más efectivo en disminuir Lp(a).

El efecto positivo sobre el riesgo aterogénico parece confirmarse en estudios experimentales en animales en los cuales se ha mostrado que la tibolona disminuye la formación de placas ateroscleróticas. Es interesante el hecho de que la baja de los niveles de HDL-C no afecta la capacidad global del suero para retirar LDL-C de los tejidos, lo cual podría explicar la permanencia del efecto antiaterogénico, a pesar del descenso de esta lipoproteína.

La alteración de los lípidos, que producen los estrógenos, sólo es responsable del 30% del efecto cardioprotector; en particular, 25% de la protección es debida a los cambios favorables en el colesterol HDL.

1. Fitzpatrick LA. Editorial: Coronary artery disease in women An equal opportunity killer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:719-20

2. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1995;38:199-210

3. Skafar DF et al. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3913-918

La tibolona exhibe efectos neutros o favorables sobre otros parámetros de riesgo cardiovascular. No induce efectos negativos sobre el metabolismo de carbohidratos ni a nivel de la composición corporal, previniendo el aumento de la grasa total.

Sus efectos sobre la hemostasia aparecen como favorables, ya que a diferencia de los estrógenos tiene escaso efecto sobre la actividad procoagulante y además disminuye los niveles de fibrinógeno y factor VII. Con tibolona la actividad fibrinolítica está notablemente aumentada, con incremento de los niveles de plasminógeno y antitrombina III y disminución de los niveles de PAI-I.

Entre sus efectos favorables a nivel del aparato circulatorio cabe señalar una reducción significativa de la resistencia vascular con aumento del flujo sanguíneo a nivel capilar y arterial; no induce cambios en la presión arterial, aumenta el gasto cardíaco, disminuye la isquemia del miocardio y tiene un efecto favorable sobre el electrocardiograma de esfuerzo.

Estudios observacionales señalan que no hay evidencia de aumento del riesgo de ECV con el uso prolongado de tibolona. Sin embargo, se requiere de estudios prospectivos, aleatorizados, con suficiente número de sujetos quienes entreguen información más completa sobre los efectos globales de la tibolona y que permitan responder la interrogante planteada si es buena o mala en relación a protección CV.

1. Zandberg P; Peters JL; Demacker PN; Smit MJ; de Reeder EG; Meuleman DG. Tibolone prevents atherosclerotic lesion formation in cholesterol-fed, ovariectomized rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (12): 1844-54

2. Mendoza N; Suarez AM; Alamo F; Bartual E; Vergara F; Herruzo A. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 beta-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas* 2000; 37(1): 37-43

Dr. Tovar

La tibolona tiene una acción compleja sobre el sistema cardiovascular; respecto a los lípidos, disminuye en forma importante el colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos, la Lp (a) y el colesterol HDL.

En la coagulación, en la mayoría de los estudios, la tibolona disminuye el fibrinógeno, la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno y el activador del plasminógeno tisular e incrementa la antitrombina III y el plasminógeno, produciendo una actividad fibrinolítica.

La tibolona no incrementa la presión arterial, incrementa el flujo sanguíneo periférico y la velocidad del flujo capilar un-

gueal; los estudios a nivel cardíaco son limitados, pero parece aumentar el período libre de angina en pacientes con enfermedad coronaria, aunque no se ha demostrado un efecto vasodilatador similar al de los estrógenos equinos conjugados.

1. Moore RA Tibolona: a review of clinical studies, Br J Obstet Gynaecol 1999; S19:106:121
2. Lloyd GWL et al. Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischaemia in women with angina. Int J Clin Pract 1998;52 (3):1557
3. Bjarnason NH et al. Tibolona: influence on markers of cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:1752-1756