

V
LÍPIDOS
(Nuria Virgili Casas)

Aspectos nutricionales en la hiperlipemia y riesgo cardiovascular

Miguel Á. Rubio Herrera, Carmen Moreno Lopera

INTRODUCCIÓN

Los hábitos alimentarios de los países occidentales están íntimamente ligados al desarrollo de enfermedades crónicas prevalentes como son las enfermedades cardiovasculares o ciertos tipos de cáncer. En el caso concreto de las hiperlipemias, la alimentación es responsable del 90-95% de los niveles de lípidos plasmáticos, ocupando la genética un lugar menos relevante como responsable directo de la aparición de una hiperlipemia y su asociación con la arteriosclerosis.

Aunque existen factores genéticos que predisponen a la aparición precoz de una arteriosclerosis en cualquiera de sus manifestaciones clínicas (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica), pueden estar presentes otra serie de factores de riesgo cardiovasculares, ampliamente reconocidos, que pueden acelerar el desarrollo de las placas de ateroma y por consiguiente, expresarse con mayor precocidad. Nos referimos a la presencia de diabetes, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, etc., que contribuyen de manera combinada a una rápida progresión de la arteriosclerosis.

Diversos estudios epidemiológicos desarrollados a partir de la década de los sesenta, entre los que figura como más representativo el estudio de siete países, dejaron constancia de la estrecha relación entre el consumo de grasa y de ciertos tipos de áci-

dos grasos con la enfermedad cardiovascular (ECV)⁽¹⁻⁴⁾. Se implicó por vez primera a las grasas saturadas y al colesterol como los elementos nutricionales directamente más relacionados en el desarrollo de la ECV, mientras que las grasas insaturadas, ejercían un efecto opuesto. Estas excelentes aportaciones epidemiológicas pusieron sobre la mesa la relevancia que supondría modificar la ingestión de ciertos tipos de ácidos grasos desde el punto de vista de la salud pública. El estudio de la influencia de los diferentes ácidos grasos sobre los lípidos plasmáticos y el desarrollo de la arteriosclerosis, es un proceso relativamente reciente. Aunque disponemos de estudios preliminares con ácidos grasos, realizados experimentalmente en el laboratorio a partir de la década de los cincuenta, la mayor parte de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos que analizan con más detalle este tema se han plasmado en los últimos 15 o 20 años⁽⁵⁾.

El tipo de dieta de cada población es el principal determinante de las manifestaciones clínicas de la ECV⁽⁶⁾. La ingestión de diferentes cantidades de ácidos grasos y colesterol sigue siendo la referencia de las pautas nutricionales indicadas en la prevención y tratamiento de las dislipemias. Pero, conviene resaltar que existen otros elementos de la dieta (vitaminas, minerales, fitoquímicos...) que son determinantes en esta relación dieta y riesgo cardiovascular (Tabla 16.1) y no solo desde el punto de vista de la teoría lipídica de la arteriosclerosis sino a

Tabla 16.1. Nutrientes de la dieta relacionados con el riesgo cardiovascular.

Nutrientes desfavorables	Nutrientes favorables
Ácidos grasos saturados de cadena larga.	Ácidos grasos monoinsaturados
Ácidos grasos con configuración <i>trans</i> .	Ácidos grasos poliinsaturados
Colesterol dietético	Fitoesteroles
Algunos minerales (metales pesados)	Fibra soluble
	Flavonoides
	Vitaminas antioxidantes
	Alcohol

Tabla 16.2. Influencia de la dieta sobre factores relacionados con la enfermedad cardiovascular.

Niveles de lípidos
Presión arterial
Tendencia trombótica
Ritmo cardíaco
Función endotelial
Inflamación sistémica
Sensibilidad a la insulina
Estrés oxidativo
Niveles homocisteína

través de la influencia que la dieta ejerce sobre otros elementos copartícipes del riesgo cardiovascular (Tabla 16.2). Existen revisiones extensas sobre estos temas^(7,8), pero aquí vamos a resaltar aquellos aspectos más relevantes que debemos tener presente a la hora de prevenir el riesgo cardiovascular o la aproximación dietoterápica ante una dislipemia.

INFLUENCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Grasa saturada

La grasa saturada se encuentra formando parte de todos los alimentos de origen animal (terrestre o marinos) y de los aceites tropicales (coco, palma, palmiste, nuez de karité) y es el principal elemento de la dieta que se correlaciona íntimamente con las concentraciones de colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (cLDL) y por extensión con la mortalidad por ECV⁽⁵⁾. Las cantidades de grasa saturada dependen lógicamente de la procedencia del alimento que se consume (Tabla 16.3). Sin embar-

go, hoy sabemos que no todos los ácidos grasos saturados son igualmente de aterogénicos y trombogénicos (Tabla 16.4), de tal manera que podemos establecer una graduación de mayor a menor potencial para estos tipos de ácidos grasos: mirístico > palmítico > láurico > esteárico^(9,10). En este contexto, podemos decir que son los ácidos grasos saturados de cadena larga, los principales implicados en la etiopatogenia de la arterioclrosis, no viéndose afectada por los ácidos grasos de cadena corta o de cadena media⁽¹¹⁾.

A nivel práctico, debemos conocer dónde se encuentran estos ácidos grasos saturados con la finalidad de evitarlos en la elaboración de una dieta saludable tanto para la población general como para los sujetos con dislipemia. Podemos encontrar que los aceites tropicales, con muy alto porcentaje en grasa saturada, se utilizan como aceites para frituras, elaboración de numerosos bollos, postres, helados, sucedáneos de chocolate para rellenos o coberturas, aperitivos, etc. La mayor parte de las grasas procedentes de las carnes contienen palmítico y esteárico. Este último ácido graso es el que menor efecto ejerce sobre el riesgo cardiovascular, debido a que una vez ingerido es transformado en ácido oleico.

Ácidos grasos *trans*

Los ácidos grasos *trans* son isómeros derivados fundamentalmente de los ácidos grasos monoinsaturados. Se encuentran de manera natural en los rumiantes (carne, leche y derivados), en forma de ácido linoleico conjugado (CLA) [(ej: ácido *trans* vaccénico (C18:1 n11)] sin apenas efecto sobre el riesgo cardiovascular. Mientras que la mayor parte de los isómeros *trans* se producen durante la elaboración de las margarinas, como resultado del proceso químico de la hidrogenación. El principal representante de este tipo de ácido graso es el ácido elaídico (n-9 *trans* C18:1) que se encuentra en todos los productos elaborados con aceites o grasas hidrogenadas parcial o totalmente: pan de molde, pan tostado, panecillos para salchichas o hamburguesas, «medias noches», galletas, pastelería industrial, cremas de untar, aperitivos, cereales de desayuno y multitud de alimentos precocinados o prefritos congelados⁽¹²⁾.

Los ácidos grasos *trans* elevan las concentraciones de cLDL en una proporción similar a como lo hace las grasas saturadas, pero también, con la particularidad de que disminuye las concentraciones de

Tabla 16.3. Contenido porcentual en ácidos grasos y colesterol (mg/100 g) de diferentes grasas.

GRASA	AGSAT	AGMI	AGPI	Colesterol
Aceite girasol rico en oleico	6,2	74,6	14,3	0
Aceite colza	6,6	57,2	61,5	0
Aceite cáñola	7,1	58,9	29,6	0
Aceite maíz	12,7	24,2	58,7	0
Aceite girasol	13,1	31,8	50	0
Aceite oliva	13,5	73,7	8,4	0
Aceite soja	14,4	23,3	57,9	0
Aceite cacahuete	16,9	46,2	32	0
Margarina	18	48	29	0
Aceite salmón	19,8	29	40,3	485
Aceite hígado bacalao	22,6	46,7	22,5	570
Grasa pavo	29,4	42,9	23,1	98
Grasa pollo	29,8	44,7	20,9	99
Tocino	39,2	45,1	11,2	93
Grasa cordero	47,3	40,6	7,8	100
Grasa vacuno	49,8	41,8	4,2	94
Aceite palma	49,3	37	9,3	0
Mantequilla	50,5	23,4	3,1	250
Manteca cacao	59,7	32,9	3,0	0
Aceite palmiste	81,5	11,4	1,6	0
Aceite coco	86,5	5,8	1,8	0

AGSAT: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados.

chDL. De igual modo existe evidencia de que los ácidos grasos *trans* incrementan las concentraciones de triglicéridos (3 mg/dl por cada 2% de las calorías) y las concentraciones de Lp(a) (0,5 mg/dl por cada 2% de las calorías en forma de *trans*)⁽¹³⁻¹⁶⁾. En otros estudios se ha observado que la ingestión excesiva de *trans* se asocia con un incremento de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, interleucina-6 o receptores solubles del factor de necrosis tumoral, lo que le confiere un efecto adicional de incremento de riesgo cardiovascular⁽¹⁷⁾.

Las alteraciones en las lipoproteínas producidas por la ingestión de los ácidos grasos *trans* determinan en última instancia un mayor incremento en el riesgo de presentar una ECV. Varios estudios epidemiológicos observacionales de casos-controles, analizando la ingesta de alimentos o utilizando marcadores biológicos (como el tejido adiposo), han encontrado una asociación positiva entre el elevado consumo de ácidos grasos *trans* y el riesgo de infarto de miocardio por encima del riesgo que implica consumir grasa saturada^(18,24). Así, se ha podido constatar que la sustitución del 2% de la ingesta energética a partir de áci-

Tabla 16.4. Efectos de diferentes ácidos grasos sobre la aterogénesis y trombogénesis.

ÁCIDO GRASO	Aterogénesis	Trombogénesis
Ácidos grasos de cadena corta	0	0
Triglicéridos de cadena media	0/+	0
Ácido láurico	+	+
Ácido mirístico	+++	+++
Ácido palmítico	++	++
Ácido esteárico	0/+	+
Ácidos grasos <i>trans</i>	+++	+++

dos grasos *trans* por ácidos grasos con configuración *cis*, comporta una disminución del 53% del riesgo de enfermedad coronaria⁽²³⁾.

Más allá del efecto que la ingestión de ácidos grasos *trans* tiene sobre el RCV, también se ha publicado que este tipo de ácidos grasos puede incrementar en casi un 40% el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 entre aquellos sujetos más proclives a presentar resistencia a la insulina⁽²⁵⁾.

Desde un punto de vista preventivo, la población debe conocer dónde se pueden encontrar este tipo de ácidos grasos tan nocivos, puesto que la legislación de la Unión Europea no obliga a su inclusión en el etiquetado nutricional, más allá de la expresión «aceites o grasas vegetales parcialmente hidrogenadas», a diferencia de lo que sucede en EE UU, donde se ha regulado la necesidad de incorporarlo en la información al consumidor. Margarinas, galletas, repostería, bollería, productos de panadería, cereales, cremas de untar, precocinados, son algunos de los productos que presentan este tipo de ácidos grasos (Tabla 16.5). La ingestión de ácidos grasos *trans* es muy diferente de unos países a otros y de ahí también su diferente proporción de ECV⁽²⁶⁾, pero no cabe duda que se puede y se debe reducir el contenido de este tipo de ácidos grasos de los alimentos

Tabla 16.5. Contenido aproximado (g/100) de ácidos grasos *trans* de algunos alimentos.

ALIMENTO	Contenido en <i>trans</i>
Margarinas	13-25
Donuts	8-10,5
Otros bollos	5,5-11,0
Pastelería en general	2,2
Patatas prefritas congeladas	3,3-5,5
Patatas chips	0-2,1
Palomitas maíz (con margarina)	6-12,3
Barritas de chocolate y caramelo	1,5-6,9
Galletas tipo «María»	0-1,2
Galletas con chocolate	2,0-5,5
Bollos rellenos o cubiertos chocolate	4,3-9,1
Crema untar chocolate	3,7
Pan de molde	0,5-0,9
Helados	0-4,0
Quesos	<1,0
Leche	0,09
Yogur	0,03
Carne vacuno	0,8-1,4
Carne cerdo, jamón	0-0,03
Pollo	0,3-0,7
Salchichas	1,1-1,5
Sopas y cremas preparadas	0,3-3,2
Cereales desayuno	0-1,2
Pizza	0,1-0,7
Aceite oliva	0,1
Aceite girasol	0,2

porque se ha objetivado que, paralelamente, disminuye también su efecto sobre el perfil lipídico, sin afectar a las cualidades del alimento⁽¹⁶⁾.

Ácidos grasos monoinsaturados

Aceite de oliva y ácido oleico, a nivel alimentario, con frecuencia se identifican como sinónimos. Aunque el aceite de oliva contiene ácido oleico, como el principal ácido graso monoinsaturado (AGMI) con configuración espacial *cis*, no debemos olvidar que otros alimentos también contienen ácido oleico en una mayor o menor proporción: frutos secos, aguacate, aceite de girasol rico en oleico y también en las carnes.

Desde el punto de vista de las concentraciones de los lípidos del plasma, el ácido oleico no ejerce, en sentido estricto, ningún efecto sobre los lípidos plasmáticos^(5,9,10), salvo claro está que sustituya a una dieta rica en grasa saturada; en este caso, se pueden apreciar reducciones del cLDL en una proporción del 10-14%⁽²⁷⁾. Si la comparación se realiza con dietas bajas en grasa y ricas en carbohidratos podremos observar que las concentraciones de cHDL permanecen inalterables en las dietas que contienen AGMI, mientras que estas disminuyen en los individuos que consumen dietas ricas en carbohidratos y bajas en grasas^(28,30).

Sin embargo, unas de las propiedades más interesantes del consumo de AGMI es su resistencia a la oxidación, un aspecto más ligado a otros componentes contenidos en el propio alimento que al ácido oleico en sí. Así, se han identificado un número importante de moléculas con alta capacidad antioxidante en los aceites de oliva virgen y virgen extra, pero no en los aceites refinados. Nos estamos refiriendo a diferentes polifenoles (oleuropeína, ácido cafeico, tirosol...) que proporcionan a estos aceites vírgenes (y a las personas que los consumen) una marcada resistencia a la oxidación⁽³¹⁾. Esto explicaría, la diferente respuesta oxidativa de las partículas de LDL frente al consumo de carbohidratos o grasa poliinsaturada⁽³²⁻³⁴⁾.

El consumo de aceite de oliva virgen también se ha relacionado con otras acciones interesantes que guardan una íntima relación con el riesgo cardiovascular: disminución de la agregación plaquetaria⁽³⁵⁾ aumento de la fibrinólisis al disminuir la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I)⁽³⁶⁾, reduce la capacidad endotelial de promover la adhesión de monocitos⁽³⁷⁾, aspectos que, en suma, mejoran la fun-

ción endotelial, tanto en sujetos normolipémicos como hiperlipémicos⁽³⁸⁾; se asocia con menor resistencia a la insulina^(36,39), es capaz de estimular la expresión de las proteínas desacoplantes mitocondriales (UCP-1, UCP-2 y UCP-3) en el tejido adiposo marrón, lo que aporta una nueva visión a los mecanismos de la regulación del peso corporal a través de la ingestión de nutrientes⁽⁴⁰⁾. Últimamente se ha descrito que el aceite de oliva virgen evita la activación del factor nuclear κ B, (asociado con citoquinas inflamatorias y agregación plaquetaria implicadas en el desarrollo de la arteriosclerosis), pudiendo explicar, en parte, el efecto cardioprotector de este tipo de aceite⁽⁴¹⁾.

Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)

Los dos tipos principales de AGPI son los de la serie ω -6 y ω -3. El ácido graso predominante de la serie ω -6, es el ácido linoleico (C18:2) que proviene principalmente de los aceites de semillas, aunque también las grasas animales contienen pequeñas cantidades de linoleico. El ácido graso procedente del reino vegetal y representativo de la serie ω -3, es el ácido linolénico (C18:3). Los aceites de soja, borraja, colza y linaza, las nueces y la verdolaga son fuentes importantes de ácido linolénico [ALA]. Ambos tipos de AGPI se consideran que son ácidos grasos esenciales porque no se sintetizan en el organismo y deben ingerirse con los alimentos. Los principales ácidos grasos ω -3 procedentes de la grasa de pescado son el ácido eicosapentanoico (C20:5) [EPA] y el ácido docosahexanoico (C22:6) [DHA].

Los AGPI son precursores de eicosanoides, como los tromboxanos, leucotrienos y las prostaglandinas. El ácido linoleico es precursor del ácido araquidónico, mientras que el ALA lo es del EPA. Los ácidos grasos ω -6 y ω -3 compiten por los mismos sistemas enzimáticos (D5 y D6 desaturasas) con una mayor competición a nivel del ácido araquidónico (AA) y del EPA. Sus propiedades biológicas son diferentes, por ejemplo las derivadas del EPA y DHA presentan acciones anti-trombóticas, vasodilatadoras, antiinflamatorias y anti-inflamatorias, prácticamente todo lo contrario de lo que sucede con los metabolitos derivados del AA.

Ácido linoleico (AL)

Cuando la ingestión de AL es inferior al 10% de la energía, reduce en torno a un 15% las concentraciones de cLDL, cuando sustituye a la grasa saturada de

la dieta, pero a elevadas concentraciones también puede reducir las concentraciones de cHDL, (en una proporción de un 1% por cada 2% del total de calorías) siempre que el AL sustituya a la grasa saturada o a los AGMI^(5,9,10,42). Aunque los efectos sobre los lípidos plasmáticos son muy similares a los obtenidos con los AGMI, sin embargo por su facilidad a la oxidación, no es conveniente incrementar su consumo por encima del 7% de las calorías totales diarias.

Ácido α -linolénico (ALA)

Se ha objetivado que la alta ingesta de ALA se correlaciona con tasas más bajas de enfermedad coronaria, como sucede en las poblaciones de Creta y Japón⁽⁴³⁾. En la ruta metabólica del ALA, una pequeña proporción (5-10%) se transforma en EPA y DHA, por lo que algunos autores han indicado que posee acciones similares a estos ácidos grasos presentes en el pescado⁽⁴⁴⁾.

Diferentes estudios de intervención con ALA en sujetos con enfermedad coronaria (como el Lyon Heart Study) han demostrado una reducción de la mortalidad a 5 años del 70% en el grupo experimental, posiblemente debido a propiedades antiarrítmicas atribuidas a la ingestión de ALA^(45,46). Este efecto cardioprotector podría tener un papel en prevención primaria (como el observado en el estudio Margarín) en el que disminuía las concentraciones de fibrinógeno⁽⁴⁷⁾.

Otra cuestión diferente son los efectos que tiene la ingestión de alimentos ricos en ALA, como son los frutos secos, sobre el riesgo cardiovascular. Los frutos secos pueden proteger de la enfermedad coronaria a través de otros mecanismos ya que contienen una alta proporción de grasa insaturada, vitaminas antioxidantes (vitamina E), fibra, magnesio, arginina (precursor del óxido nítrico), cobre y ácido fólico, entre otros, que les confieren propiedades hipolipemiantes, antiagregantes, vasodilatadoras (mejorando la función endotelial) y antiarrítmicas, aspectos ciertamente protectores frente a la enfermedad coronaria⁽⁴⁸⁻⁵²⁾.

En general, podemos advertir que la mayoría de los estudios que emplean alimentos de diferentes fuentes, con elevado contenido en ALA, bien sea a partir del consumo de frutos secos, de aceite de soja o mostaza ponen de manifiesto que existe una asociación inversa entre el consumo de ALA y el riesgo de enfermedad coronaria en un porcentaje próximo al 50%.

A pesar de estos beneficios que parecen bien probados, sin embargo ha suscitado cierta inquietud la publicación de algunos artículos que encuentran una relación entre el consumo elevado de ALA y el desarrollo de cáncer avanzado de próstata^(53,54). No se conoce con exactitud cuál podría ser el mecanismo patogénico, pero parece que quizás se relacione más con el consumo frecuentes de carnes rojas, como fuente principal de ALA y no tanto con la procedente del reino vegetal.

Ácidos grasos EPA Y DHA

Los ácidos EPA y DHA proceden del fitoplancton, base de la cadena alimentaria de océanos, lagos y ríos, los cuales se incorporan subsiguientemente a los peces, crustáceos y mamíferos marinos. Dentro del organismo humano, los ácidos grasos ω -3 son componentes estructurales de los fosfolípidos de membrana de tejidos, en especial de la retina, cerebro y espermatozoides⁽⁵⁵⁾.

A pesar de que diferentes estudios poblacionales de carácter observacional, mostraban una asociación entre el elevado consumo de pescados con una menor tasa de ECV^(56,57), otros no encontraron esa relación^(56,57), de tal manera que, parece que la ingestión de pescado, en prevención primaria tiene un escaso efecto protector marginal (en torno al 10%) sobre la enfermedad coronaria^(59,60).

Curiosamente, los datos procedentes tanto de amplios estudios de observación como de intervención en sujetos con enfermedad coronaria, señalan que el consumo de ácidos grasos ω -3, procedentes del pescado, confiere un efecto protector entre el 20-30% frente a la posibilidad de sufrir un episodio de muerte súbita o de un reinfarcto fatal, pero no frente al infarto no fatal⁽⁶²⁻⁶⁵⁾. Además, si se disminuye la cantidad aportada de ω -3, este efecto protector se pierde⁽⁶⁶⁾ o incluso se ha apreciado un efecto opuesto en sujetos que han recibido cápsulas de ω -3, en lugar de pescado⁽⁶⁷⁾. Por tanto, siempre que sea posible, es mejor utilizar pescados que cápsulas de ω -3, ya que al consumir pescado, se ingiere por ejemplo selenio (antioxidantes), vitamina D, calcio y se evita también comer otras fuentes de grasa en lugar del pescado^(68,69).

La actuación de los ácidos grasos ω -3 procedentes del pescado se establece a diferentes niveles: en el metabolismo de las lipoproteínas, en la formación de eicosanoides y en los mecanismos de regulación de la trombogénesis y la función endotelial⁽⁷⁰⁾.

Varios estudios han demostrado que la ingestión de ácidos grasos ω -3 reduce las concentraciones de triglicéridos de una manera dosis dependiente, básicamente disminuyendo la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)^(71,72). Las acciones de la ingestión de ácidos grasos ω -3 sobre la pared vascular y la regulación de la hemostasia son muy extensas. Se ha descrito que los ácidos grasos ω -3 actúan como antiagregantes plaquetarios, producen alteraciones en el metabolismo de los eicosanoides, disminuyen la expresión de moléculas de adhesión vascular y regulan diferentes factores de crecimiento endoteliales o plaquetarios^(73,74). El papel que se le atribuye como antiarrítmico guarda relación con la estabilidad de la actividad eléctrica del miocito cardíaco, mediante la modulación de los canales del calcio, sodio y potasio⁽⁷⁵⁾. Este efecto antiarrítmico (fundamentalmente ventricular) se ha observado que también se asocia con el riesgo de padecer fibrilación auricular⁽⁷⁶⁾, aunque no todos los estudios han demostrado esta acción en ensayos de intervención con ω -3⁽⁷⁷⁾, posiblemente porque la metodología empleada no es homogénea y el número de participantes ha sido escaso.

A la vista de las experiencias anteriormente referidas, recientemente se han propuesto una serie de recomendaciones acerca del consumo de ácidos grasos ω -3 en la población⁽⁷⁸⁾:

- a) Población general: consumo de pescado dos veces a la semana, complementando el aporte de ácidos ω -3 de otra naturaleza: soja, frutos secos (especialmente nueces), verdolaga, borraja, semillas de lino, etc.
- b) Población en prevención secundaria: ingestión de 1 g de EPA y DHA, procedentes del consumo de pescados (predominantemente grasos) o de cápsulas de ω -3.
- c) Pacientes con hipertrigliceridemia: de 2-4 g de EPA+DHA en forma de cápsulas de ω -3, bajo vigilancia médica.
- d) Debe evitarse el consumo de pescados muy grasos en embarazadas, lactantes y niños pequeños, debido a la posible ingestión de mercurio y sus repercusiones sobre el desarrollo cerebral.

Quedan algunas cuestiones pendientes de resolver como es conocer la dosis realmente efectiva de ω -3, las diferencias entre consumo de pescado o ingesta de cápsulas de ω -3, los efectos sobre otros procesos cardiovasculares y en especial la implica-

ción de los posibles contaminantes ambientales, como el metil-mercurio y otros metales pesados^(79,80) o por sustancias organocloradas⁽⁸¹⁾ sobre los efectos positivos de los ácidos grasos ω -3 o en la salud en general.

EFFECTOS DE LOS ESTEROLES SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Bajo este epígrafe se analiza la influencia que ejerce sobre los lípidos plasmáticos y el riesgo cardiovascular del colesterol dietético procedente del consumo de alimentos animales y de los esteroles vegetales (β -sitosterol, campesterol y estigmasterol) y sus derivados saturados los estanoles (sitostanol y campestanol).

Colesterol

El equilibrio del contenido de colesterol en el organismo se mantiene gracias al balance entre los ingresos (absorción intestinal del colesterol procedente de la dieta y de la síntesis endógena del colesterol) y las salidas (excreción de ácidos biliares y colesterol). El colesterol disponible en el intestino procede de la dieta (200-500 mg/día) o de la bilis (600-1.000 mg/día). Del colesterol intestinal sólo se absorbe un promedio del 50% y la cantidad restante se elimina por las heces en forma de esteroides neutros. En esta capacidad limitante en la absorción intestinal del colesterol intervienen multitud de factores genéticos, fisiológicos y también de la interacción con otros nutrientes de la dieta (fibra, fitoesteroles, esteroides marinos, cantidad de grasa de la dieta, etc.)⁽⁸²⁾. En conjunto, podemos decir que la absorción del colesterol libre es mucho menor que la absorción intestinal de triglicéridos. Por ello, diferentes estudios metabólicos han demostrado que la ingestión de colesterol produce un incremento moderado en la colesterolemia en comparación a la que produce la ingestión de ácidos grasos saturados o de ácidos grasos *trans*. Del análisis de varios estudios se desprende que aproximadamente por cada 100 mg de colesterol que se incluye o se extrae de una dieta, el colesterol total se incrementa de 2 a 6 mg/dL y el cociente colesterol total /c-HDL aumenta en 0,02 unidades, lo que se traduce en un incremento del riesgo de enfermedad coronaria aproximadamente de un 1%^(83,84). Tampoco se ha conseguido demostrar una relación clara y definitiva entre el colesterol de la dieta y el riesgo cardiovascular^(85,86).

Esteroles y estanoles vegetales

Los fitoesteroles de la dieta (200-400 mg/día) proceden del consumo de maíz, legumbres, frutos secos, frutas y verduras, aceites... pero su absorción intestinal es muy baja, en torno al 5-10%⁽⁸⁷⁾. Debido a su semejanza estructural con el colesterol, desplazan a este de las micelas intestinales produciendo una disminución de la absorción del colesterol procedente de la dieta. Como consecuencia de esta acción disminuyen las concentraciones de cLDL. Asumiendo que la absorción intestinal eficiente de colesterol se encuentra alrededor del 50%, la administración de esteroides o estanoles reduce la absorción del colesterol entre un 26-36%⁽⁸⁸⁾. En un reciente metaanálisis de todos los estudios aleatorizados, doble ciego, se concluye que una ingestión diaria de 2 g de fitoesteroides, ingeridos habitualmente en forma de margarinas, contribuye a reducir las concentraciones de cLDL entre el 9-14%⁽⁸⁹⁾. Debido a su escasa absorción, los fitoesteroides se pueden administrar tanto a adultos como a niños con hipercolesterolemia, bien sea incorporado en un alimento graso (margarina o preparado lácteo) o en forma de fitoesteroides libres (en cápsulas). Debe tenerse la precaución de monitorear las concentraciones de vitaminas liposolubles si el sujeto no ingiere suficientes alimentos que las aporten, por la posibilidad de deficiencia a largo plazo⁽⁹⁰⁾.

RECOMENDACIONES PARA REDUCIR EL IMPACTO DE UNA DIETA ATEROGÉNICA

En Mayo de 2001, el comité de expertos americanos para el control de la hipercolesterolemia (National Cholesterol Education Program —NCEP—), bajo el epígrafe de ATP-III (Adult Treatment Panel III guidelines)⁽⁹¹⁾, introdujo algunas modificaciones en las directrices de en los pacientes con hipercolesterolemia, estableciendo como prioritarios los cambios en la alimentación y en los hábitos de vida. Sobre estas recomendaciones, que se recogen en la Tabla 16.6, es conveniente realizar algunas matizaciones.

- a) La reducción del consumo de grasa saturada a <7% implica generalizar el consumo de productos desnatados, seleccionar carnes muy magras (pavo, pollo, conejo, carnes magras de vacuno y cerdo) y pescados blancos. Obviamente, se excluyen el consumo de carnes semigrasas y

Tabla 16.6. Recomendaciones nutricionales y cambios en el estilo de vida según el consenso ATP-III⁽⁹¹⁾.

Nutrientes	Ingesta recomendada
Grasa saturada ^a	<7% del total de calorías
Grasa poliinsaturada	Hasta 10% del total de calorías
Grasa monoinsaturada	Hasta 20% del total de calorías
Grasa total	25-35% del total de calorías
Carbohidratos ^b	50-60% del total de calorías
Fibra ^c	20-30 g/día
Proteínas	Aproximadamente 15% calorías
Colesterol	<200 mg/día
Esteroles y estanoles vegetales	Hasta 2 g/día
Total calorías (energía)	Ingesta energética en equilibrio con el gasto calórico ^d para mantener un peso deseable o prevenir la ganancia de peso

^a La ingestión de ácidos grasos *trans* es otra grasa que eleva las concentraciones de cLDL y que debería controlarse.

^b Los carbohidratos deben proceder principalmente de hidratos de carbono de tipo complejo, incluyendo cereales integrales, frutas y vegetales.

^c La fibra viscosa debe representar 10-25 g/día

^d El gasto energético, realizado mediante el incremento de la actividad física, debe contribuir aproximadamente en 200 kcal/día. La ingesta de calorías debe adecuarse para reducir peso en caso de que el sujeto presente sobrepeso u obesidad.

grasas, derivados lácteos semidesnatados o enteros, derivados cárnicos (embutidos, patés) y todos aquellos productos que puedan estar confeccionados con grasas tropicales. Este tipo de restricción alimentaria, lógicamente se acompaña de una reducción del aporte de colesterol que contienen estos mismos alimentos, en los límites expuestos por el consenso, por lo que no es estrictamente necesario, recurrir además a restringir el consumo de yemas de huevo (4 unidades a la semana puede ser una cantidad razonable) ya que hemos visto que el efecto aislado del colesterol tiene un impacto pequeño sobre la colesterolemia.

- b) Se hace especial énfasis en la limitación del consumo de ácidos grasos *trans* a <2% de la energía, difíciles de identificar si no se indica su presencia en el etiquetado de los alimentos. En general, todos los aceites o grasas parciales o totalmente hidrogenados son una fuente de ácidos grasos *trans*. Es altamente recomendable rechazar cualquier alimento procesado que no especifique claramente el tipo de grasa utilizada.

- c) Este tipo de restricción cualitativa de la grasa se compensa con un incremento en el aporte de AGMI, que pueden tener diferente origen (aguacates, frutos secos, aceitunas, aceites de oliva, cáñola o girasol rico en oleico), pero dada las cualidades de los componentes minoritarios del aceite de oliva virgen, sería recomendable que este aceite formase parte de la grasa culinaria básica empleada en la cocina, tanto para su empleo en crudo como para frituras, siempre manteniendo la lógica reserva de la cantidad a utilizar en función del peso del sujeto.
- d) Respecto al consumo de grasa poliinsaturada, el consenso ATP-III, no indica qué tipo de grasa es preferible. Desde el punto de vista de los argumentos esgrimidos más arriba, parece lógico pensar que un predominio de los ácidos grasos ω -3 sobre los ω -6 es mucho más beneficioso desde el punto de vista cardiovascular. Por tanto, es recomendable el consumo de nueces, aceite de soja, verdolaga, borraja, semillas de lino y por supuesto pescado «azul», por su elevado contenido en ácidos grasos ω -3. El consumo de aceites de girasol, maíz o soja, no debe penalizarse, si bien es preferible que se utilice en crudo y menos como aceite para freír, ya que no permite realizar una adecuada fritura de los alimentos con estos aceites. Además, en nuestro país, donde los aceites forman parte importante de la grasa de adición, la utilización exclusiva de los mismos, comportaría superar el 10% recomendable del aporte de AGPI.
- e) Por vez primera, se recomienda el consumo diario de hasta 2 g de fitoesteroles al día, cuando con las medidas anteriores no se alcanzan los objetivos previstos de cLDL y antes de recurrir al tratamiento farmacológico. Hoy en día, disponemos en las grandes superficies comerciales, productos lácteos y margarinas que aportan cantidades variables de fitoesteroles, para que los pacientes que lo necesiten lo consuman como un elemento más de la dieta.
- f) También se hace una mención especial al consumo de fibra soluble, en una proporción de 10 a 25 g día procedente de alimentos como las legumbres, salvado de avena, frutas con elevado contenido en pectina (manzanas, agrios), calabaza, zanahorias, etc., con la finalidad de contribuir a disminuir las concentra-

ciones de colesterol. El empleo de gomas y mucilagos, como la goma guar, glucomanano, semillas de *plantago ovata* (Ispaghul), en dosis de 5-15 g/día, también es otra forma de suministrar fibra soluble con una capacidad potencial para disminuir las concentraciones de cLDL aproximadamente en un 10%⁽⁹²⁾.

Todas estas acciones deben enmarcarse dentro del necesario control de la ingestión total de energía para permitir que el paciente se encuentre dentro de un peso deseable, de tal manera que actuando sobre diferentes nutrientes se alcance una reducción del cLDL significativa (Tabla 16.7), lo suficiente para no iniciar precipitadamente un tratamiento farmacológico. Conviene recordar que por cada 10% de reducción de cLDL, el riesgo cardiovascular se reduce en un 25% aproximadamente.

Tabla 16.7. Posibilidades de reducción de las concentraciones de cLDL según diferentes tipos de intervención nutricional.

Tipo de intervención	Porcentaje disminución cLDL
Grasa saturada <7%	10
Colesterol <200 mg/día	5
Fibra soluble 5-10 g	5
Fitoesteroles 2 g	10
Proteína de soja 25 g	5
Reducción 5 kg de peso	5
TOTAL	40

OTRAS RECOMENDACIONES NUTRICIONALES QUE PUEDEN TENER UN IMPACTO ADICIONAL SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Hasta ahora hemos visto los factores principales que clásicamente se relacionan con el RCV, pero existen toda una serie de nutrientes que son capaces de modular la diferente respuesta de la dieta sobre el desarrollo de la arteriosclerosis y que merece la pena dejar constancia en este capítulo.

- a) Síndrome metabólico: a partir de este consenso del ATP-III se interpretó que los sujetos con síndrome metabólico comportaban un grupo especial de riesgo cardiovascular, debido a la acción que la resistencia a la insulina tenía sobre citocinas inflamatorias y el desencadenamiento de moléculas quimioatrativas, alte-

raciones de la coagulación, agregación plaquetaria y disfunción endotelial que acompañan a las alteraciones lipídicas propias de esta entidad⁽⁹³⁾. Las características de la dieta en estas circunstancias, no van a diferir sustancialmente de las aquí recomendadas, salvo la necesidad de combatir eficazmente el exceso de peso de los sujetos y quizás prestar una atención especial al contenido de carbohidratos con alta carga glucémica, por su efecto negativo sobre el perfil lipídico y el RCV^(93,94). En este sentido, seleccionar alimentos con menor carga glucémica (frutas, verduras, algunas legumbres y productos integrales) y disminuir el aporte de pan refinado, arroz, patata, pasta, cereales^(95,96).

- b) Fibra integral: a pesar de que la fibra soluble, viscosa, tiene un papel en la disminución de las concentraciones de cLDL, sin embargo la mayor parte de estudios epidemiológicos señalan que es el consumo de fibra cereal, contenidos en alimentos «integrales» los que se relacionan de manera inversa con el RCV. Es posible que la presencia de diferentes fitoquímicos y magnesio, entre otros, contribuya a mejorar el estado de antioxidación de los sujetos que los consumen^(97,98).
- c) Como expresión de los epígrafes anteriores, el eslogan de «5 frutas y verduras al día», es una manera sencilla de aportar estos y otros elementos importantes⁽⁹⁹⁾.
- d) Flavonoides: existen más de 4.000 sustancias en la naturaleza, que se caracterizan por su capacidad antioxidante y por permitir una función vascular adecuada. Desde el consumo de vino tinto, podríamos repasar otros productos con propiedades similares: mosto de uva, uvas, arándanos y otros frutos rojos «del bosque», cebollas, ajos, manzanas, brócoli, tomillo, perejil, especias o té verde^(100,101).
- e) Vitaminas antioxidantes: siempre procedentes de los alimentos que los contienen; vitamina E de los aceites y frutos secos, carotenos (incluido el licopeno) de los tomates, zanahorias, pimientos rojos, calabaza, boniatos, mango, albaricoques, verduras de hoja (espinacas, acelgas, brócoli...) o vitamina C (frutas y verduras frescas)^(102,103). El consumo de suplementos con carotenos o de altas dosis de vitamina E, no ha demostrado ninguna evidencia de que proteja frente a las ECV, sino incluso se ha observado un efecto opuesto⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾.

- f) Vitaminas implicadas en el metabolismo de la homocisteína: ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂, consiguen disminuir las concentraciones de homocisteína, implicadas en el proceso ateromatoso. Cereales, leches y otros alimentos, se han reforzado en estas vitaminas, puesto que su obtención a partir de los alimentos naturales suele ser deficitaria en la población general^(108,109).
- g) Evitar el consumo excesivo de alcohol. Limitar la cantidad ingerida a una cifra entre 20-30 g de etanol al día en hombres y de 10-20 g de etanol al día en mujeres. No está aún aclarado si la procedencia del alcohol (vino, cerveza, licores) imprime un factor protector adicional a la ingestión de etanol en sí misma⁽¹¹⁰⁾.
- h) En los pacientes con hipertensión arterial, restringir el consumo de sodio a 100 mmol/día (2,4 g de sodio ó 6,0 g de cloruro sódico), manteniendo un consumo de potasio (90 mmol al día), de calcio y magnesio.
- i) El consumo de proteína de soja en altas cantidades parece mejorar el perfil lipídico⁽¹¹¹⁾, al margen de que los productos de soja aporten interesantes flavonoides. De igual manera el consumo de ajo, se ha relacionado con una disminución del RCV, debido a sus propiedades como antiagregante plaquetario y antioxidante⁽¹¹²⁾.

No cabe duda de que estas recomendaciones que acabamos de ver, no siempre tienen una constatación científica de la misma magnitud que las que hacen referencia a los cambios en las cantidades y tipos de grasas⁽¹¹³⁾. Es más, ni siquiera la respuesta de los lípidos plasmáticos es igual en todos los sujetos para el mismo tipo de dieta, puesto que dependen de la interacción de ciertos genes bien conoci-

dos (apo B, apo E, lipoproteín-lipasa, receptor beta adrenérgico o el PPAR- γ) con la dieta⁽¹¹⁴⁾.

No hay duda que muchos de estos elementos integrados en los alimentos de consumo cotidiano constituyen entre sí el conjunto de las características de la dieta que, como la mediterránea o la japonesa, se asocian con bajas tasas de mortalidad por ECV. Por ello, parece más lógico hablar hoy en día de *patrones alimentarios* más que de nutrientes de forma aislada. Desde el punto de vista de las enfermedades crónicas, como el cáncer y la ECV, se podría describir un patrón alimentario favorable (dieta prudente) consistente en el consumo diario de frutas, verduras y hortalizas, legumbres, aceite de oliva, cereales integrales y pescados, mientras que en el campo contrario tendríamos una dieta tipo occidental con predominio de carnes rojas y procesadas, mantequilla, productos lácteos enteros y cereales refinados⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾. De esta manera, no sólo controlamos la ingestión de determinados ácidos grasos, sino que damos entrada en el juego a multitud de nutrientes, unos conocidos y otros aún por determinar que, de manera cumulativa, sean los verdaderos protagonistas frente a la protección de las enfermedades cardiovasculares⁽¹¹⁸⁾.

Fruto de estas disquisiciones es que la experiencia nos indica que las personas se adhieren mejor a una planificación dietética cuanto más sencilla es. Teniendo en cuenta que se trata de modificar los hábitos alimentarios previsiblemente para toda la vida, es mejor proporcionar un listado de alimentos recomendados (Tabla I 6.8) junto a indicaciones acerca de cómo reducir el contenido de grasa de nuestra alimentación (Tabla I 6.9) que no proporcionar una dieta cuantificada, de la que sabemos a ciencia cierta que tendrá una aplicación limitada.

Tabla 16.8. Recomendaciones alimentarias generales para la prevención de la arteriosclerosis en adultos.

	Recomendados (diario)	Con moderación (2-3/semana)	Limitados (excepcional)
Lácteos Huevos	Leche desnatada. Leche semidesnatada. Yogures desnatados. Petit suisse desnatados. Quesos desnatados. Clara huevo.	Leche entera. Yogur entero, cuajada. Yogur batido. Flan/natillas. Quesos frescos (Burgos). Requesón, petit suisse entero. Yema de huevo.	Nata, crema de leche. Quesos curados o semicurados, quesos de untar. Tartas de queso. Helados.
Cereales	Pan, pasta, arroz, maíz, harinas, sémola, tapioca. Cereales de desayuno.	Pan de molde, biscotes. Churros o porras. Bollos o magdalenas caseras confeccionados con aceite.	Bollería industrial, galletas dulces o saladas, croissant, ensaimada.
Frutas Verduras Legumbres	Fruta fresca. Todas las verduras y ensaladas. Patatas cocidas, asadas. Todas las legumbres. Dátiles, higos secos, ciruelas secas, pasas.	Aceitunas. Aguacates. Patatas fritas caseras.	Patatas chips. Patatas prefritas.
Frutos secos	Castañas, almendras, nueces, avellanas, piñones, pistachos. Pepitas girasol.	Cacahuetes.	Coco. Mantequilla de cacahuete.
Pescados y mariscos	Pescado blanco. Pescado azul ,fresco o en lata. Moluscos. Marisco concha.	Sardinias lata. Bacalao salado, anguila. Gambas, langostinos, crustáceos.	Caviar, huevas de pescado, mojama. Precocinados con aceites hidrogenados.
Carnes	Pollo, pavo, conejo, ternera magra, venado, caza. Jamón serrano magro. Jamón cocido bajo en grasa. Embutidos de pavo.	Vaca, buey. Hamburguesas magras de vacuno.	Cerdo, cordero, gallina. Salchichas, bacon, patés. Carne picada grasa. Embutidos en general. Vísceras y despojos. Pato, ganso.
Aceites y grasas	Aceites de oliva (mejor virgen), girasol, maíz, soja.	Margarinas vegetales. Aceite de cacahuete.	Margarinas animales, mantequilla, manteca, sebo, tocino. Aceites de palma, coco, palmiste. Aceites hidrogenados. Grasas vegetales, sin especificar origen.
Postres Repostería	Mermeladas, jaleas, miel, azúcar. Frutas en almíbar. Sorbetes, gelatinas.	Caramelos, turrón, mazapán.	Chocolates y sucedáneos. Cremas untar de cacao. Aperitivos (ganchitos, cortezas, palomitas maíz, fritos). Postres que contienen yema de huevo y/o mantequilla. Tartas comerciales, hojaldre. Mantecados, polvorones.
Espicias Salsas	Sofritos, todas las hierbas y especias, limón, vinagre. Caldos y sopas desgrasadas. Mayonesa ligera.	Mayonesa. Besamel.	Cremas y sopas de sobre o lata. Salsas confeccionadas con nata, crema, leche o grasas animales.
Bebidas	Agua, gaseosa, soda, infusiones Zumos de fruta o tomate. Cacao soluble, malta. Vino, cerveza y refrescos con moderación. Mosto.	Bebidas alcohólicas destiladas.	

En caso de exceso de peso, se deberá restringir también el consumo de alimentos energéticos: frutos secos y frutas desecadas, pan, pasta, arroz, legumbres, patatas, salsas, azúcares, refrescos y zumos azucarados, toda la bollería y repostería (aunque sea casera), conservas en aceite, mayonesas y salsas, así como la cantidad total diaria de aceite (menos de 4 cucharadas/día).

Tabla 16.9. Consejos generales para reducir las grasas a la hora de cocinar.

• Retire toda la grasa visible de las carnes o la piel del pollo antes de cocinarla. Si lo desea puede marinar la carne con especias o hierbas aromáticas, dejándolas macerar unas horas en la nevera (por ejemplo, con zumo de limón, hierbas o mostaza).
• Utilice formas de cocinado sencillo, que no requieran mucho aceite: a la plancha, al grill, al horno, microondas.
• El empleo de ollas a presión ultrarrápidas permite cocinar con poco agua y se preservan todas las propiedades de los alimentos. Lo mismo sucede si utiliza la cocción al vapor tanto para verduras como para pescados o carne.
• Utilice papel de aluminio para cocinar carnes y pescados. Esta forma de envolver los alimentos (también denominada en «papillote») permiten que se cocinen en su propio jugo, conservándose tiernos y gustosos, sin necesidad de añadirle grasa. Para añadir más sabor puede ponerle encima verduras troceadas, especias, hierbas aromáticas o rociarle con un poco de caldo o vino.
• Cuando haga estofados, prepárelos con antelación. Déjelos enfriar en la nevera y retire la capa de grasa con una cuchara o una espátula. De esta manera conserva todo el sabor sin apenas grasa añadida.
• Cuando elabore vinagretas, invierta la proporción habitual (3 partes de aceite por una de vinagre). Para que el sabor no sea tan ácido utilice vinagre de sabores (de manzana, de frambuesas, etc.).
• Si necesita utilizar alguna salsa para añadir a una ensalada puede utilizar yogur natural desnatado, rebajado con zumo de limón. Se bate bien y queda una crema suave y baja en calorías. También puede probar con salsa de soja, añadiéndole alguna especia o hierba aromática que le apetezca.
• Para preparar salsas de leche o queso utilice leche desnatada o queso tipo parmesano, que contiene menos calorías y es más aromático. En la preparación de la salsa bechamel emplee aceite de oliva o margarina baja en calorías y leche desnatada.
• En la confección de platos que requieran salsa mayonesa, seleccione las que son bajas en calorías.
• No compre salsas comerciales porque suelen contener grasas ocultas. La mejor salsa sigue siendo la salsa de tomate natural, que se puede hacer sin aceite a fuego lento y añadiéndole algunas hierbas aromáticas, como orégano, menta o tomillo.
• Utilice con preferencia aceite de oliva virgen tanto para utilizar en crudo como para frituras. En aquellos casos en los que sea necesario controlar la cantidad de calorías diarias, colocar la cantidad de aceite para todo el día (3-4 cucharadas) en una taza y servir a partir de ahí.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keys A. Coronary heart disease in Seven Countries. *Circulation*; 1974; 41 (suppl 1): 1-211.
2. Kagan A, Harris BR, Winkelstein WJ, Johnson KG, Kato H, Shyme SL *et al.* Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis*; 1974; 27: 345-64.
3. Mc Gee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 667-76.
4. Shekelle RB, MacMillan Schryock A, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S *et al.* Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *N Engl J Med* 1981; 304: 65-70.
5. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res*; 1990; 31: 1149-72.
6. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr*; 2002; 75:191-212.
7. Rubio MA. Enfermedad cardiovascular y grasas: amigo o villano. *Endocrinol Nutr*; 2002; 49:145-67.
8. Rubio MA. Ácidos grasos, esteroides y riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr*; 2002; 49 (supl 2): 35-46.
9. Mensink RP, Katan MB. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*; 1991; 12:911-9.
10. Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acids effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl): 1628S-44S.
11. German JB, Dillard CJ. Saturated fats: what dietary intake? *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 550-9.
12. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Ann Rev Nutr* 1995; 15: 473-93.
13. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Engl J Med* 1990; 323: 439-45.
14. Zock PL, Katan MB. Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *J Lipid Res* 1992; 33: 399-410.
15. Nestel P, Noakes M, Belling B, Mc Arthur R, Clifton P, Janus E *et al.* Plasma lipoprotein lipid and Lp[a] changes with substitution of elaidic acid for oleic acid in the diet. *J Lipid Res* 1992; 33:1029-36.
16. Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1933-40.
17. Mensink RP. Metabolic and health effects of isomeric fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 27-30.
18. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R *et al.* Dietary saturated and

- trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995; 24: 308-15.
19. Ascherio A, Hennekens CH, Buring JE, Master C, Stampfer MJ, Willett WC. Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 94-101.
 20. Aro A, Kardinaal AF, Salminen I, Kark JD, Riemersma RA, Delgado-Rodríguez M *et al*. Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet* 1995; 345: 273-8.
 21. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996; 313: 84-90.
 22. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D *et al*. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 876-87.
 23. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA *et al*. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-9.
 24. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, van Erp-Baart MAJ, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001; 357: 746-51.
 25. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB *et al*. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1019-26.
 26. Hulshof KFAM, van Erp-Baart MA, Anttolainen M, Becker W, Church SM, Couet C *et al*. Intake of fatty acids in Western Europe with emphasis on trans fatty acids: the Transfair study. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 143-57.
 27. Mattson FH, Grundy SM. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 194-202.
 28. Mata P, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, Nuño J, de Oya M. Effects of long term monounsaturated versus polyunsaturated enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 846-50.
 29. Mata P, Garrido JA, Ordovás JM, Blázquez E, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ *et al*. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 77-83.
 30. Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med*; 1986; 314: 745-8.
 31. Fitó M, Covas MI, Lamuela-Raventós RM, Vila J, de la Torre C, Marrugat J. Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. *Lipids* 2000; 35: 633-8.
 32. Berry EM, Eisenberg S, Haratz D, Frielander Y, Norman Y, Kaufmann NA *et al*. Effects of diet rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins - the Jerusalem Nutrition study: high MUFAs vs high PUFAs. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 899-907.
 33. Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Opportuno A, Sorgato F, Dorella M *et al*. Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb*; 1992; 12: 529-33.
 34. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, Haratz D, Kaufmann NA, Norman Y *et al*. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins - the Jerusalem Study. II Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 394-402.
 35. Kwon JS, Snook JT, Wardlaw GM, Hwang DH. Effects of diets high in saturated fatty acids, canola oil, or safflower oil on platelet function, thromboxane B2 formation, and fatty acid composition of platelet phospholipids. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 351-58.
 36. López Segura F, Velasco F, López Miranda J, Castro P, López Pedrera R, Blanco A *et al*. Monounsaturated fatty acid-enriched diet decreases plasma plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 82-8.
 37. Mata P, Alonso R, López Farré A, Ordovás JM, Lahoz C, Garces C *et al*. Effects of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1347-55.
 38. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas *et al*. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med*; 2001; 134: 1115-9.
 39. Soriguer F, Esteva I, Rojo-Martínez G, Ruiz de Adana MS, Dobarganes MC, García-Almeida JM *et al*. Oleic acid from cooking oils is associated with lower insulin resistance in the general population (Pizarra study). *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 33-39.
 40. Rodríguez VM, Portillo MP, Picó C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 213-20.
 41. Bellido C, López-Miranda J, Miguel Blanco-Colio L, Pérez-Martínez P, Muriana FJ, Martín-Ventura JL, *et al*. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor β in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1487-91.
 42. Lada AT, Rudel LL. Dietary monounsaturated versus polyunsaturated fatty acids: which is really better

- for protection from coronary heart disease? *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 41-6.
43. Simopoulos AP. Omega-3-fatty acids. Part I: metabolic effects of omega-3 fatty acids and essentiality. En: Spiller GA (ed): *Handbook of lipids in human nutrition*. New York: CRC Press Inc, 1996: 51-73.
 44. Burdge G. α -Linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2004; 7: 137-44.
 45. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I *et al*. Mediterranean α -linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
 46. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-85.
 47. Benelmans WJE, Broer J, Feskens EJM, Smit AJ, Muskiet FAJ, Lefrandt JD *et al*. Effect of an increased intake of α -linoleic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean α -linoleic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:221-7.
 48. Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1416-24.
 49. Sabaté J, Fraser GE, Burke K, Knutsen SF, Bennett H, Lindsted KD. Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med* 1993; 328: 603-7.
 50. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M *et al*. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 538-46.
 51. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70 (suppl): 554S11S.
 52. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E *et al*. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects. A randomized crossover trial. *Circulation* 2004; 109: 1609-14.
 53. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary γ -Linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* 2004; 134: 919-22.
 54. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC *et al*. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 204-16.
 55. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 171S-5S.
 56. Kromhout D, Bosschietter EB, Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
 57. Daviglus ML, Stamler J, Orenchia AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P *et al*. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53.
 58. Guallar E, Hennekens CH, Sacks FM, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in US male physicians. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 387-34.
 59. Guallar E, Aro A, Jiménez FJ, Martín-Moreno JM, Salminen I, Van't Veer P *et al*. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of myocardial infarction. The Euramic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1111-8.
 60. Guallar E, Jiménez FJ, Tafalla M, Martín Moreno JM. Consumo de pescado y mortalidad coronaria en población general: metaanálisis de estudios de cohorte. *Gac Sanit* 1993; 7:228-36.
 61. Marckman P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 585-90.
 62. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S *et al*. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
 63. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC *et al*. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
 64. Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
 65. Arja T Erkkilä, Seppo Lehto, Kalevi Pyörälä, Matti IJ Uusitupa. N-3 Fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 78: 65-71.
 66. Ness AR, Hughes J, Elwood PC, Whitley E, Smith GD, Burr ML. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 512-8.
 67. Burr ML, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ *et al*. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
 68. Von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 131-6.
 69. Marckmann P. Fishing for heart protection. *Am J Clin Nutr* 2004; 78: 1-2.

70. Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RJ. Omega-3 fatty acids: molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 11-8.
71. Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 228S-31S.
72. Shahar E, Folsom AR, Wu KK, Dennis BH, Shimawaka T, Conlan MG *et al*. Association of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1205-12.
73. Mutanen M, Freese R. Fats, lipids and blood coagulation. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 25-9.
74. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 673-86.
75. Pepe S, Bogdanov K, Hallaq H, Spurgeon HA, Leaf A, Lakatta E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid modulates dihydropyridine effects on L-type Ca²⁺ channels, cytosolic Ca²⁺, and contraction in adult rat cardiac myocytes. *Proc Natl Aca Sci USA* 1994; 91: 8832-36.
76. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF *et al*. Fish Intake and Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 368-73.
77. Geelen A, Brouwer IA, Zock PL, Katan MB. Antiarrhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15: 25-30.
78. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: e20-e31.
79. Guallar E, Sanz-Gallardo I, Van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J *et al*. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 1747-54.
80. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Mursu J, Tuomainen TP, Korhonen MJ *et al*. Mercury, fish oils, and risk of acute coronary events and cardiovascular disease, coronary heart disease, and all-cause mortality in men in eastern Finland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 228-33.
81. Hampton T. Farmed, wild salmon pollutants probed. *JAMA* 2004; 291: 929-30.
82. Ros E. El colesterol de la dieta y su escasa influencia sobre la colesterolemia y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000; 12 (supl 2): 20-6.
83. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997; 314: 112-7.
84. Hopkins P. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 1992; 324: 896-9.
85. Weggmans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 885-91.
86. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA *et al*. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999; 281: 1387-94.
87. Plat J, Mensink RP. Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 31-40.
88. Plat J, Kerckhoffs D, Mensink RP. Therapeutical potential of plant sterols and stanols. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 571-6.
89. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861-4.
90. Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA. Retinol, vitamin D, carotene and alfa-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis* 1999; 145: 279-85.
91. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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; 285:2486-97.
92. Brown L, Rosner B, Willet WC, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69: 30-42.
93. Liu S, Willet WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 454-61.
94. Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 69-75.
95. Rubio MA, Ballesteros M, Moreno C. Tratamiento nutricional en el síndrome metabólico. *Rev Esp Obes* 2005; 3: 70-88.
96. Schwenke DC. Insulin resistance, low-fat diets, and low-carbohydrate diets: time to test new menus. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 55-60.
97. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE *et al*. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA*, 1999, 281: 1998-2004.
98. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willet WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA*, 1996, 275: 447-451.
99. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 93-9.
100. Manach C, Mazur A, Scalbert A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 77-84.

101. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittelman MA. Tea consumption and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 2474-9.
102. Gey KG. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(suppl): 326S-34S.
103. Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl 6): 1691S-7S.
104. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE *et al.* Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-1149.
105. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-1155.
106. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U *et al.* Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1508-20.
107. Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37-46.
108. Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315-23.
109. Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG *et al.* Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002; 359: 227-8.
110. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC *et al.* Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; 348: 109-18.
111. Anderson JW. Meta-analysis of the effect of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
112. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 420-9.
113. Lichtenstein AH. Nutrients and cardiovascular disease: no easy answers. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 1-3.
114. Massona LF, McNeill G. The effect of genetic variation on the lipid response to dietary change: recent findings. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 61-7.
115. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 912-21.
116. Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1857-62.
117. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 3-9.
118. Hu FB. The mediterranean diet and mortality. Olive oil and beyond. *New Engl J Med* 2003; 348: 2595-6.

Tratamiento nutricional de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Rosa Burgos Peláez, Nuria Virgili Casas

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD) es un trastorno hereditario del metabolismo peroxisomal con una expresión fenotípica muy variable, caracterizada por una incapacidad para degradar los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML). La incidencia estimada es de 1:20.000-1:100.000 nacimientos, sin ninguna preferencia racial, y el patrón hereditario es recesivo ligado al cromosoma X. El defecto genético tiene como consecuencia una alteración de la capacidad peroxisomal para oxidar los AGCML, por lo que se produce un acúmulo notable de estos ácidos grasos en los ésteres de colesterol y en las fracciones gangliosídicas de la sustancia blanca cerebral y la corteza adrenal. La proteína alterada en la mayoría de pacientes con X-ALD es una proteína de transporte perteneciente a la familia de las ATP-binding cassette, la ALDP. La ALDP es una proteína de la membrana peroxisomal, que podría estar implicada en el proceso de translocación de la sintetasa o en la aproximación de los AGCML a la sintetasa. El gen responsable de la X-ALD se ha localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28), del que se han descrito diversas mutaciones sin relación evidente entre la mutación y el fenotipo clínico⁽¹⁻⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han descrito al menos 6 fenotipos de la X-ALD, siendo las más frecuentes la forma cerebral infantil rápidamente progresiva (48%) y la adrenomieloneuropatía del adulto⁽²⁾ (25%) (Tabla 17.1).

Los niños afectados de la forma cerebral infantil inician la clínica entre los 3 y los 10 años, siendo la hiperactividad y el pobre rendimiento escolar los primeros síntomas. La enfermedad progresa rápidamente, apareciendo alteraciones del comportamiento, signos de demencia, epilepsia o alteraciones visuales, auditivas y motoras en forma de tetraplegia espástica. En un período de 2-3 años del inicio de los síntomas puede evolucionar a un estado aparentemente vegetativo y a la muerte⁽⁵⁻⁶⁾.

La adrenomieloneuropatía se presenta habitualmente en el adulto joven (3.^a-4.^a década), en forma de paraparesia espástica progresiva y alteraciones esfinterianas como resultado de la afectación de los tractos largos de la médula espinal.

Aproximadamente un 10% de pacientes pueden presentarse como un síndrome de Addison aislado, con insuficiencia adrenocortical sin aparente afectación neurológica, aunque algunos pacientes desarrollan una adrenomieloneuropatía en la tercera década.

Tabla 17.1. Fenotipos descritos de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.

Forma cerebral infantil (Junto con la forma adolescente cerebral, incluyen el 31-57% de todos los casos de ADL)	Aparición antes de los 10 años. Desmielinización de tipo inflamatorio. Alteración del comportamiento. Pérdida de la capacidad intelectual. Progresión rápida. Insuficiencia adrenal primaria (en la mayoría de casos subclínica). Fallecimiento entre 2 y 4 años desde el inicio de los síntomas.
Adolescente cerebral	Inicio en la segunda década. Progresión idéntica a la forma infantil.
Cerebral adulto Frecuencia 1-3%	Inicio en la tercera década. Progresión idéntica a la forma infantil.
Adrenomieloneuropatía Frecuencia 25-46%	Aparición en la tercera década. Polineuropatía. Afectación medular de vías largas (cordones laterales y posteriores). Reacción inmune inexistente o leve. Encéfalo afectado en un 45%. Progresión muy lenta (décadas). Insuficiencia adrenal frecuente.
Addison Frecuencia 8-14%	Insuficiencia adrenal primaria. No alteraciones neurológicas.
Presintomáticos Frecuencia 4-10%	Alteraciones bioquímicas sin anomalías neurológicas ni endocrinas.

Tomado de Girós *et al*, *Ann Esp Pediatr* 1998; Suppl 114; 14-19.

La mayoría de pacientes afectados de adrenoleucodistrofia presentan diversos grados de insuficiencia suprarrenal que debe ser estudiada y tratada. Las mujeres heterocigotas para la enfermedad pueden presentar alteraciones neurológicas que semejan la adrenomieloneuropatía, pero solo un 1% presenta insuficiencia suprarrenal.

Morfológicamente, en el cerebro se aprecian grandes zonas bilaterales y simétricas de desmielinización e infiltrados difusos perivasculares de células mononucleares, fundamentalmente linfocitos⁽⁷⁻⁸⁾. En médula espinal el hallazgo fundamental es la pérdida de fibras compatible con una axonopatía distal. En la corteza adrenal, las células aparecen balonizadas con acúmulo de lípidos en las zonas fasciculada y reticular, y, conforme avanza la enfermedad aparece una profunda atrofia cortical.

La principal anomalía bioquímica en la adrenoleucodistrofia consiste en el acúmulo de ácidos grasos saturados muy largos, fundamentalmente ácido hexacosanoico (C26:0) y tetracosanoico (C24:0), en menor cantidad pentacosanoico (C25:0) o ácidos grasos más largos de 30 átomos de carbono⁽⁹⁾. Los acúmulos más importantes se producen en la corteza adrenal, en los ésteres de colesterol de la sustancia blanca cerebral y en las fracciones gangliosídicas cerebrales⁽²⁾.

La microviscosidad de las membranas celulares de los hematíes está incrementada en los pacientes con

ALD. En modelos de membrana se ha demostrado que el exceso de C26:0 tiene un efecto disruptivo sobre la estructura de la membrana, y podría ser que las alteraciones de la membrana jugasen un papel en la patogenia de la axonopatía y de la degeneración de tractos nerviosos asociado con las formas lentamente progresivas de la ALD como la adrenoleucomielopatía⁽¹⁰⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ALD se basa en la valoración clínica y en la demostración de niveles elevados de AGCML saturados en plasma o en las membranas celulares de hematíes, leucocitos, fibroblastos en cultivo o amniocitos. En plasma, se puede determinar los niveles de ácido hexacosanoico (C26:0), o la ratio ácido tetracosanoico: ácido docosanoico (C24:0:C22:0), o la ratio ácido hexacosanoico: ácido docosanoico (C26:0:C22:0). Estas determinaciones se realizan mediante cromatografía de gases. En los fibroblastos en cultivo, se puede determinar la tasa de oxidación de los AGCML o realizar el estudio inmunohistoquímico de la ALDP⁽²⁾.

El estudio de las mutaciones del gen de la ALD es útil para completar el diagnóstico pero no es imprescindible para el mismo, dado que no se ha detectado una mutación prevalente en la enfermedad, y no hay correlación entre el genotipo y el fenotipo⁽⁵⁾.

Hoy en día es posible realizar estudio genético prenatal, que puede consistir en valorar los AGCML o la ALDP en vellosidades coriales o células amnióticas cultivadas, o estudiar el ADN de las vellosidades en el caso de que se conozca la mutación del caso índice familiar⁽²⁾.

Una vez diagnosticada la enfermedad, el estudio de la función suprarrenal es esencial para plantear el tratamiento esteroideo adecuado. La función suprarrenal debe reevaluarse cada 4 meses.

TRATAMIENTO

Bases del tratamiento dietético en la ALD

Los AGCML saturados que se acumulan en la adrenoleucodistrofia derivan tanto de la dieta como de la síntesis endógena por el sistema de elongación de los ácidos grasos que se encuentra en la mitocondria y en los microsomas. Los estudios que demostraron la contribución de los lípidos de la dieta en el acúmulo anómalo de AGCML llevaron al diseño de dietas muy restringidas en AGCML saturados⁽¹¹⁻¹²⁾. No obstante, estudios subsiguientes pudieron demostrar que la gran mayoría de ácido hexacosanoico (C26:0) que se acumula en la ALD deriva de la síntesis endógena, ya que el tejido nervioso posee el sistema de elongación de los ácidos grasos, y este sistema es más activo en el tejido nervioso de los pacientes con ALD que en los controles sanos⁽¹³⁾. De hecho, en la ALD, la restricción severa de AGCML saturados (menos de 3 mg/día de C26:0, en comparación con 12-40 mg/día que contiene una dieta normal americana) no consiguió reducir los niveles plasmáticos de estos ácidos grasos ni alterar el curso clínico de la enfermedad⁽¹⁴⁾.

En 1986, Rizzo⁽¹⁵⁾ demostró que añadiendo ácido oleico al medio de cultivo de fibroblastos de la piel de pacientes con ALD conseguía reducir de forma notable los niveles de C26:0. Estos autores concluyeron que los ácidos grasos monoinsaturados compiten con los saturados por el sistema de elongación de los ácidos grasos. Este hallazgo llevó al diseño de una nueva dieta, que combina la administración de gliceril trioleato (GTO, contiene un 90% de ácidos grasos en forma de ácido oleico y sólo trazas de ácidos grasos poliinsaturados de cadena muy larga) con la restricción dietética de AGCML saturados^(16,17). Los pacientes recibieron aproximadamente

un 25% del valor calórico total (VCT) de la dieta en forma de GTO (45-90 ml/día). La dieta era factible por la mayoría de pacientes, y como efectos secundarios más frecuentes se encontraron constipación y náusea tras tomar el aceite, que se solucionaron incrementando el consumo de fibra y utilizando el aceite en forma de emulsión. Esta dieta consiguió disminuir un 50% los niveles plasmáticos de C26:0 a los 4 meses, y en mujeres heterocigotas consiguió su normalización. No obstante, en estudios prospectivos a un año de seguimiento no se ha podido demostrar una modificación del estado neurológico y funcional, aunque los estudios neurofisiológicos sí que demuestran una discreta mejoría de la función nerviosa periférica. Los pacientes con la forma cerebral rápidamente progresiva progresan la enfermedad de forma inalterable.

El ácido erúico (ácido cis-13-docosenoico) se halla presente en aceites vegetales derivados de la colza y la mostaza. Los pacientes con ALD no pueden metabolizar este ácido graso, y por este motivo se propuso como base del tratamiento con un preparado en forma de aceite que contiene gliceril trioleato y gliceril trierucato (GTE, contiene un 95% de ácido erúico), en una proporción de 4:1 de GTO y GTE, llamado aceite de Lorenzo⁽¹⁸⁾. Este aceite tiene un poderoso efecto sobre los niveles de ácidos grasos saturados AGCML en plasma, normalizando los niveles de C26:0 en cuatro semanas de tratamiento, y con muy pocos efectos secundarios.

El régimen dietético que incluye el aceite de Lorenzo representa una modificación de la dieta GTO (Tabla 17.2). En el caso que los requerimientos energéticos no queden cubiertos con la dieta restringida en grasas y el aceite de Lorenzo, se puede incluir glucosa o polímeros de glucosa.

Tabla 17.2. Dieta inicialmente descrita que incluye el aceite de Lorenzo como base fundamental del aporte lipídico de la dieta.

Dieta aceite de Lorenzo
• Muy bajo contenido en AGCML saturados
• 10% del VCT en forma de grasa
• Aceite de Lorenzo proporciona un 20% del VCT (2-3 ml/kg/día)
• Aceite de girasol para garantizar un aporte de ácido linoleico (5% VCT)
• Cápsulas de aceite de pescado para proporcionar 240 mg de docosahexaenoico (C22:6) y 360 mg de eicosapentanoico (C22:5)
• Polivitamínico y suplemento de minerales dependiendo de la edad

La mayoría de los pacientes que siguen la dieta del aceite de Lorenzo consiguen normalizar los niveles de C26:0 en plasma y en los hematíes⁽¹⁹⁾. La microviscosidad de las membranas celulares de los hematíes también se normaliza. En contraste, los niveles cerebrales de C26:0 de pacientes con ALD fallecidos que habían seguido la dieta entre 3 y 16 meses no fueron diferentes que los pacientes no tratados. Sin embargo, se detectan niveles elevados de ácido erúxico en hígado y tejido adiposo, pero no en tejido cerebral, indicando que este ácido graso no penetra la barrera hemato-encefálica. Este hallazgo podría explicar la ineficacia del tratamiento con ácido erúxico para detener la progresión de la enfermedad neurológica ya establecida⁽²⁰⁾. Por este motivo, los futuros estudios deberían tener en consideración que la normalización plasmática de los AGCML no puede ser utilizada como un marcador válido de eficacia terapéutica.

El efecto secundario más frecuente del aceite de Lorenzo es la plaquetopenia, que ocurre en un 40% de pacientes⁽²¹⁾. El contenido de plaquetas en sangre es proporcional a los niveles de ácido erúxico en los lípidos plaquetarios, y es reversible al suspender el aceite de Lorenzo. No se han descrito sangrados. Este efecto secundario, relacionado con la ingesta de GTE, obliga a monitorizar los niveles de plaquetas de forma bimensual. En caso de presentarse la trombocitopenia, debería suspenderse el tratamiento con GTE, pudiendo continuar con GTO. Otro efecto secundario del aceite de Lorenzo es la disminución de los niveles de ácidos grasos esenciales poliinsaturados como el C22:6 o el ácido araquidónico (C20:4), que tienen un papel importante en el desarrollo de la retina y del cerebro. Por este motivo, no se aconseja iniciar el tratamiento con aceite de Lorenzo antes de los 2 años, a pesar de que este efecto secundario se puede reducir añadiendo suplementos de aceite de girasol y de pescado.

En pacientes con disfunción adrenal o neurológica preexistente, el tratamiento con aceite de Lorenzo en general no detiene la progresión de la enfermedad en las formas cerebrales rápidamente progresivas ni en la adrenomieloneuropatía, aunque algunos datos preliminares apuntasen a discretas mejorías funcionales.

En pacientes asintomáticos, el tratamiento parece reducir la frecuencia y la severidad del deterioro neurológico posterior⁽¹⁹⁾, aunque los estudios adolecen de la falta de grupo control tratado con placebo debido a los problemas éticos de diseño de este tipo de estudios. La ausencia de alternativas terapéuticas, la sencillez de su administración, y la posibilidad de detectar los

efectos secundarios con una cuidadosa monitorización hacen que el tratamiento con aceite de Lorenzo se siga utilizando a pesar de la falta de evidencia científica de su eficacia. De forma científica, hoy en día solo se debería recomendar para aquellos pacientes que están asintomáticos o solo padecen la enfermedad de Addison. En los casos de adrenoleucomielopatía, solo se aconseja proseguir el tratamiento si el paciente ya ha iniciado la dieta y esta es bien tolerada.

Otros tratamientos

Transplante de médula ósea

Se ha realizado en algunos casos de ALD transplante de médula ósea, basado en la capacidad de las células normales de la médula ósea tienen para degradar los AGCML y en la presencia de infiltrados de linfocitos y macrófagos en las lesiones cerebrales⁽²²⁾. Parecía probable que el transplante de médula ósea podría transferir el producto génico deficitario en la ALD, al igual que ocurre con otras enfermedades como las lisosomales. Sin embargo, el mecanismo por el cual el transplante es eficaz no queda claro, ya que la ALDP no es una proteína soluble. Probablemente se trate de una modificación de las células de la microglía por parte de las células procedentes de la médula ósea del donante. Los datos clínicos sugieren que el transplante sería inapropiado para pacientes con estados avanzados de la enfermedad, en los que el deterioro neurológico no mejora e incluso podría empeorar. Sin embargo, se están obteniendo resultados prometedores en pacientes con afectación neurológica moderada (sin síntomas neuropsicológicos) y con lesiones cerebrales incipientes (las lesiones en la resonancia magnética preceden a los déficit neurológicos). En estos casos, la mejoría neurológica puede ser evidente a los 6 meses del transplante, y su duración de años, a pesar del mantenimiento de niveles plasmáticos elevados de AGCML. Por ello, hoy en día se reserva esta opción terapéutica para casos con afectación neurológica moderada y que dispongan de un donante adecuado. Se aconseja tratamiento dietético con GTE antes, durante y después del transplante.

Tratamientos farmacológicos

Se han ensayado diversos agentes inmunosupresores (beta-interferón, ciclofosfamida, ciclosporina, inmunoglobulinas) para reducir la respuesta infla-

matoria que se observa en las lesiones cerebrales de la ALD. En general, no se ha podido demostrar una mejoría clínica significativa.

La lovastatina, un fármaco inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A, puede reducir los niveles de AGCML en un pequeño grupo de pacientes con ALD, adrenoleucomiopatía, y pacientes heterocigotos⁽²³⁾. El mecanismo de acción parece ser mediado por la inhibición de la sintasa del óxido nítrico y las citoquinas proinflamatorias involucradas en la respuesta inflamatoria cerebral. Se requieren estudios adicionales con mayor número de pacientes y con una mayor duración del tratamiento.

No debe olvidarse el tratamiento farmacológico de las complicaciones de la enfermedad, como el tratamiento de la espasticidad (baclofeno, vigabatrina), el tratamiento de las crisis comiciales (carbamacepina, fenobarbital, benzodiacepinas, etc.

Terapia génica

La terapia génica se halla en fase de investigación, y hay diversas líneas en marcha. Se ha intentado incrementar la expresión de un gen funcionalmente relacionado con el gen X-ALD⁽²⁴⁾, transferencia génica mediada por retrovirus, etc.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es un trastorno hereditario del metabolismo peroxisomal caracterizado por un acúmulo anómalo de ácidos grasos saturados de cadena muy larga, sobre todo en mielina y corteza adrenal. Se han descrito al menos 6 fenotipos de la enfermedad. La presentación clínica varía desde la forma severa cerebral infantil, con un deterioro neurológico y una evolución fatal hasta portadores asintomáticos. El gen responsable de la enfermedad ha sido identificado y codifica para una proteína de transporte de la membrana peroxisomal, de función desconocida, homóloga de la familia de transportadores *ATP-binding cassette*. Diversas mutaciones del gen alteran la capacidad de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga, aunque no se han descrito relación entre el genotipo y el fenotipo de la enfermedad.

El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas sugestivos y la determinación plasmática de ácidos grasos de cadena muy larga saturados (ácido hexacosanoico, C26:0) o la ratio ácido tetracosanoico: ácido

docosanoico (C24:0:C22:0), o la ratio ácido hexacosanoico: ácido docosanoico (C26:0:C22:0). Además, el hallazgo de lesiones en la resonancia magnética cerebral y la presencia de insuficiencia adrenal confirman el diagnóstico. En la actualidad se puede realizar el análisis genético de las mutaciones del gen de la ALD, y es posible el diagnóstico prenatal.

El tratamiento de la ALD incluye: tratamiento sintomático, tratamiento esteroideo sustitutivo, y una serie de tratamientos que incluyen el abordaje dietético.

El tratamiento dietético consiste en la restricción de la ingesta de ácidos grasos de cadena muy larga, combinado con la suplementación oral de aceite de Lorenzo (mezcla de gliceril trioleato y gliceril trierucato en proporción 4:1), que consigue normalizar las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos de cadena muy larga. Los resultados clínicos no apoyan el uso de aceite de Lorenzo en pacientes con síntomas neurológicos preexistentes. No obstante, algunos estudios sugieren que la combinación GTO-GTE puede enlentecer el deterioro neurológico de pacientes asintomáticos.

Los intentos de modificar la respuesta inflamatoria cerebral utilizando agentes antiinflamatorios o inmunosupresores no han demostrado eficacia. Se ha utilizado el trasplante de médula ósea en pacientes con afectación neurológica moderada y donante compatible, con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Geel BM, Assies J, Wanders RJA, Barth PG. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 4-14.
2. Girós M, Gutiérrez LG, Coll J, Pineda M, Johnston S, Pampols T. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. *Ann Esp Pediatría* 1998; Suppl 114: 14-19.
3. Moser HW. Dietary management of X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Rev Nutr* 1995; 15: 379-397.
4. Migeon BR, Moser HW, Moser AB, Axelmann J, Sillence D, Norum RA. Adrenoleukodystrophy: evidence for X-linkage, inactivation and selection favouring the mutant allele in heterozygous cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 5066-5070.
5. Gartner J, Braun A, Holzinger A, Roerig P, Lenard HG, Roscher AA. Clinical and genetic aspects of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 3-13.
6. Moser HW. Clinical and therapeutic aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54 (5): 740-745.

7. Powers JM. Adrenoleukodystrophy. *Clin Neuropathol* 1985; 4: 181-199.
8. Powers JM, Liu Y, Moser A, Moser H. The inflammatory myelinopathy of adrenoleukodystrophy: cells, effector molecules and pathogenic implication. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 630-643.
9. Igarashi M, Shaumburg HH, Powers J, Kishimoto Y, Kolodny E, Suzuki K. Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 1976; 26: 851-860.
10. Knazek RA, Rizzo WB, Schulman JD, Dave JR. Membrane microviscosity is increased in the erythrocytes of patients with adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *J Clin Invest* 1983; 72: 245-248.
11. Kishimoto Y, Moser HW, Kawamura N, Platt M, Pallante B, Fenselau C. Evidence that abnormal very long chain fatty acids of brain cholesterol esters are of exogenous origin. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 96: 69-76.
12. Van Duyn MA, Moser AM, Brown FR, Sacktor N, Liu A, Moser HW. The design of a diet restricted in saturated very long chain fatty acids: therapeutical application in adrenoleukodystrophy. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 277-284.
13. Moser HW, Pallante SL, Moser AE, Rizzo WB, Shulman J, Fenselau C. Adrenoleukodystrophy: origin of very long chain fatty acids and therapy. *Pediatr Res* 1983; 17: 293.
14. Brown FR, Van Duyn MA, Moser AB, Shulman JD, Rizzo W. Adrenoleukodystrophy: effects of dietary restriction of very long chain fatty acids and of administration of carnitine and clofibrate on clinical status and plasma fatty acids. *John Hopkins Med J* 1982; 151: 164-172.
15. Rizzo WB, Watkins PA, Phillips MW, Cranin D, Campbell B, Avigan J. Adrenoleukodystrophy: oleic acid lowers fibroblast saturated C22-C26 fatty acids. *Neurology* 1986; 36: 357-361.
16. Moser AB, Borel J, Odone A, Naidu S, Cornblath D. A new dietary therapy for adrenoleukodystrophy: biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. *Ann Neurol* 1987; 21: 240-249.
17. Rizzo WB, Phillips MW, Dammann AL, Leshner RY, Jannings SVK. Adrenoleukodystrophy: dietary oleic acid lowers hexacosanoate levels. *Ann Neurol* 1987; 21: 232-239.
18. Moser HW. Treatment of X-linked adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67 (3): 279-290.
19. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard M, Rocchiccioli F, Jambaque I, Jakobszak C *et al.* A two-year trial of oleic and erucic acids («Lorenzo's oil») as treatment for adrenomyeloneuropathy. *NEJM* 1993; 329: 745-752.
20. Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic x-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with Lorenzo's oil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 290-299.
21. Konijnenberg A, Van Geel BM, Sturk A, Schaap MCL, Von Dem Borne AEG, De Bruijne LG *et al.* Lorenzo's oil and platelet activation in adrenomyeloneuropathy and asymptomatic x-linked adrenoleukodystrophy. *Platelets* 1998; 9: 41-48.
22. Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy and Sly syndromes and Gaucher disease type III. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 167-176.
23. Singh I, Khan M, Key L, Pai S. Lovastatin for x-linked adrenoleukodystrophy. *NEJM* 1998; 339 (10): 702-703.
24. Kemp S, Wei HM, Lu JF. Gene redundancy and pharmacological gene therapy: implications for x-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Med* 1998; 4 (11): 1261-1268.

Quilotórax y ascitis quilosa dietas modificadas en triglicéridos de cadena larga y cadena media

Nuria Virgili Casas, Rosa Burgos Peláez

INTRODUCCIÓN

El quilo es un líquido que contiene en suspensión los productos de la digestión y absorción de la grasa contenida en los alimentos y especialmente los triglicéridos de cadena larga (TCL). Es transportado por los conductos linfáticos a la circulación a través del conducto torácico. Aproximadamente entre el 70-90% de la grasa ingerida circula a través de este sistema⁽¹⁾.

Los conductos linfáticos actúan como mecanismo de drenaje facilitando el retorno de fluidos, lípidos y proteínas desde los tejidos al sistema vascular a través de la cisterna quilosa y el conducto torácico. La cisterna quilosa está formada por tres troncos linfáticos: dos troncos lumbares de cada una de las extremidades inferiores y un tronco intestinal (Figura 18.1). De la cisterna quilosa deriva el conducto torácico que entra en el tórax a través del hiato aórtico ascendiendo por el mediastino posterior en el hemitórax derecho hasta la cuarta o quinta vértebra torácica en que pasa al hemitórax izquierdo, anterior a la arteria subclavia y desemboca en el sistema venoso en la confluencia de la vena subclavia y la vena yugular interna izquierda.

La función del sistema linfático es el transporte de la linfa de todo el organismo. De este flujo linfático, el 50-90% deriva del intestino e hígado y con-

tiene la grasa absorbida en forma de quilomicrones, por tanto el flujo de linfa varía dependiendo de la ingesta de grasa. El flujo de linfa en el estado de ayuno puede ser tan bajo como 1 ml/min y puede incrementarse a 200 ml/min después de una comida grasa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El quilotórax y la ascitis quilosa son las manifestaciones más frecuentes de las alteraciones de los conductos linfáticos.

Quilotórax

Es una entidad caracterizada por el acúmulo de quilo en la cavidad pleural. Clínicamente se manifiesta como un derrame pleural del cual derivan los síntomas.

La causa más frecuente de quilotórax es el quilotórax secundario a cirugía y/o traumatismo⁽²⁻⁵⁾ (Tabla 18.1). Las causas postoperatorias se observan después de esofagectomía, cirugía de cabeza y cuello u otra que involucre el hilio pulmonar derecho. La pérdida de quilo puede ser resultado de lesión directa del con-

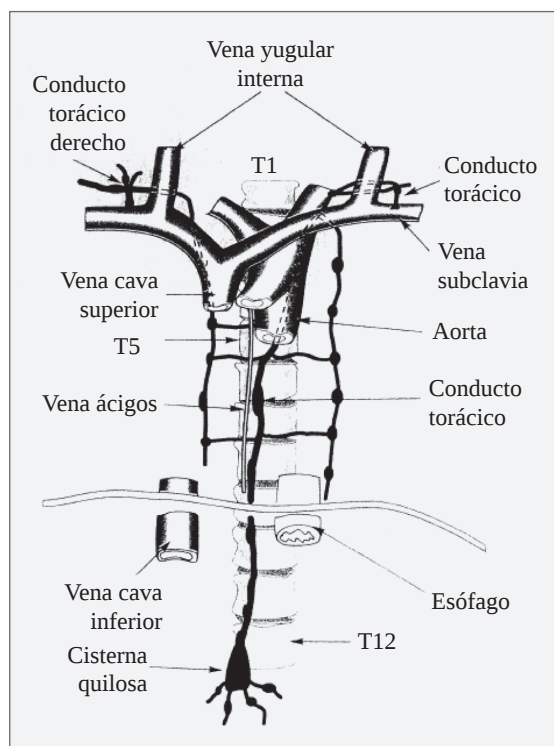


Figura 18.1. Anatomía del sistema linfático y el conducto torácico.

ducto torácico o de fallo de la ligadura de sus ramas colaterales. Estos casos presentan en los primeros días del postoperatorio, un material blanquecino, lechoso, por el tubo de drenaje o más raramente manifestarse de forma tardía como un derrame pleural.

También el quilotórax puede originarse de forma espontánea por una alteración u obstrucción del sistema linfático. Entre los procesos obstructivos hay que destacar la patología neoplásica, en primer lugar los linfomas que pueden representar el 20-30% de las neoplasias, las metástasis ganglionares mediastínicas, el sarcoma de Kaposi⁽⁶⁾. Las causas más frecuentes de quilotórax espontáneo por alteración primaria de los conductos linfáticos son los linfangiomas, las linfangioleiomiomatosis y las linfangiectasias aisladamente o formando parte de síndromes poco frecuentes como la enfermedad de Gorham, el síndrome de las uñas amarillas^(7,8).

Ascitis quilosa

La ascitis quilosa es la acumulación de quilo en la cavidad peritoneal debido a ruptura u obstrucción de los conductos linfáticos abdominales. Clínicamente

Tabla 18.1. Causas de quilotórax.

Espontáneas

- Quilotórax congénito
- Neoplasias
 - Hematológicas (linfoma)
 - Metástasis ganglionar mediastínica
- Amiloidosis
- Tuberculosis y otros procesos infecciosos
- Trombosis vena subclavia izquierda

Postraumáticas

- Quirúrgicas
 - Post-cirugía de cabeza y cuello
 - Post-cirugía esofágica
 - Post-cirugía pulmonar
 - Post-cirugía cardíaca
- Traumatismos cerrados
 - Traumatismo torácico
 - Postresucitación cardiopulmonar

se manifiesta por aumento del perímetro abdominal, ascitis, disnea. En los pacientes postoperatorios se presenta como aumento del perímetro abdominal cuando el paciente ha iniciado dieta vía oral, alrededor del 5º día del postoperatorio. El inicio de la dieta especialmente si contiene grasa induce un incremento del flujo linfático y como consecuencia ascitis.

La ascitis quilosa aunque es poco frecuente puede ser consecuencia de múltiples situaciones patológicas. En los adultos la causa principal es la obstrucción por neoplasias abdominales y en niños las anomalías linfáticas congénitas. Las neoplasias que se manifiestan con ascitis quilosa son los linfomas y la carcinomatosis peritoneal de neoplasias ováricas, gástricas o colon. La ascitis quilosa postquirúrgica, como consecuencia de un traumatismo operatorio del conducto torácico, de la cisterna quilosa o de sus ramas por cirugía sobre la aorta abdominal (aneurisma aorta, derivación aorto-femoral), shunt mesocava, o resecciones de la vena cava inferior es mucho menos frecuente (Tabla 18.2). También la cirrosis hepática, la sarcoidosis, la peritonitis bacteriana espontánea o procesos infecciosos como la tuberculosis, filariasis, pueden presentarse con ascitis quilosa^(1, 9-13).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se basará en la presentación clínica con disnea, semiología de derrame pleural en el caso del quilotórax o distensión abdominal, presencia de ascitis en el caso de la ascitis quilosa.

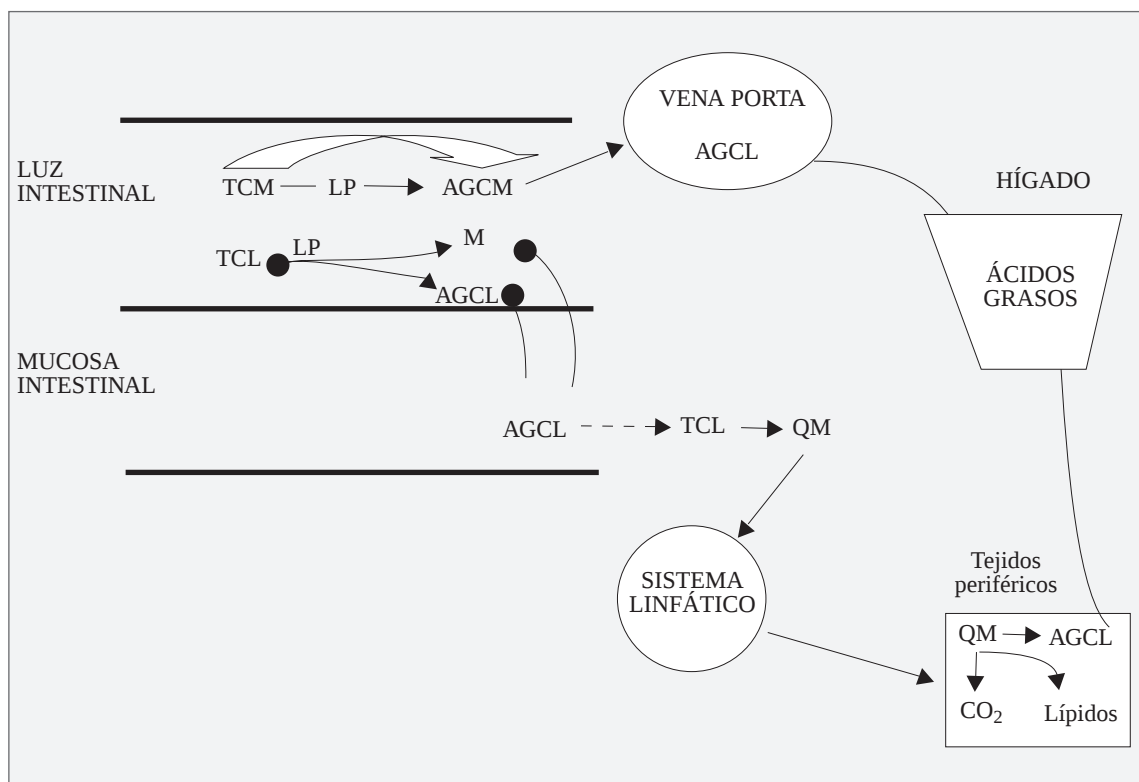


Figura 18.2. Esquema del metabolismo de las grasas.

TCL= triglicéridos de cadena larga; TCM= triglicéridos de cadena media; LP= lipasa pancreática; AGCM= ácidos grasos de cadena media; AGCL= ácidos grasos de cadena larga; QM= quilomicrones.

Tabla 18.2. Causas de ascitis quillosa.

Congénitas
– Ascitis congénita idiopática
– Linfangiectasia intestinal
– Hipoplasia linfática primaria
– Linfangiomatosis
Adquiridas
– Neoplasias
• Linfoma
• Sarcoma Kaposi
• Carcinomatosis peritoneal (ovario, gástrico, colon)
– Postoperatorias
• Cirugía aorta abdominal
• Linfadenectomía retroperitoneal
• Nefrectomía radical
• Duodenopancreatectomía
• Trasplante hepático
– Inflamatorias
• Radioterapia
• Tuberculosis
• Pancreatitis
• Diálisis peritoneal
– Traumáticas
– Obstructivas
– Hemodinámicas
• Cirrosis
• Síndrome nefrótico

La práctica de toracocentesis o paracentesis será confirmatoria con la obtención de un líquido cremoso, inodoro, estéril, alcalino con alto contenido en triglicéridos y proteínas, bajo en colesterol y las células predominantes linfocitos. (Tabla 18.3).

Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen permiten el diagnóstico, extensión y la localización de la lesión linfática. Entre las técnicas disponibles encontramos la tomografía axial computarizada, la linfografía o técnicas de estudio con isótopos^(1, 2, 9, 11).

Tabla 18.3. Características del quilo.

Lípidos totales: 0,4-4 g/dl
Triglicéridos: 150-1.100 mg/dl
Colesterol: <220 mg/dl
Linfocitos: 400-7.000 cel × 10 ³ /dl
Proteínas totales: >3 g/dl
ph: alcalino

REPERCUSIÓN NUTRICIONAL E INMUNOLÓGICA DE LAS LESIONES DEL SISTEMA LINFÁTICO

Habitualmente los efectos sobre el estado nutricional dependen de la cantidad del flujo linfático, de la magnitud y duración de la lesión así como de la repercusión clínica y del manejo nutricional del paciente. Muchas veces los pacientes que pueden presentar lesiones traumáticas o postquirúrgicas del sistema linfático permanecen en dieta absoluta lo cual retrasa la aparición del quilotórax o la ascitis quilosa. La mayor morbilidad deriva de las alteraciones en el metabolismo proteico y lipídico, el compromiso inmunológico y el deterioro del estado nutricional.

Dado que el flujo linfático en condiciones normales puede alcanzar una media de 4 litros al día (10-100 ml/kg/d), una lesión importante del sistema linfático puede suponer hipovolemia, alteraciones electrolíticas, las más frecuentes hiponatremia e hipocalcemia, acidosis metabólica e inestabilidad hemodinámica. Las pérdidas pueden alcanzar 2-2,5 litros al día.

Las pérdidas de linfa prolongadas pueden dar lugar a una depleción proteica y de las reservas de grasa y vitaminas especialmente las vitaminas liposolubles, A, D, E y K.

La hipoproteïnemia es debida a la pérdida de albúmina, fibrinógeno e inmunoglobulinas que contiene la linfa. Las pérdidas proteicas son superiores en presencia de quilotórax que en la ascitis quilosa y también dependerán de su etiología. La depleción proteica puede dar lugar a trasvase de líquido al espacio intersticial con la aparición de edemas y dificultad a para mantener el volumen intravascular.

A toda esta situación de pérdidas hay que sumar un aumento de las necesidades energéticas a consecuencia del traumatismo, cirugía o enfermedad subyacente.

El efecto adverso sobre el sistema inmunológico deriva de la pérdida de linfocitos, los cuales representan el 95% del contenido celular del quilo. El 90% de estos linfocitos son linfocitos T, mediadores de la inmunidad celular la cual quedará afectada, al igual que la inmunidad humoral mediada por linfocitos B. Por otra parte, el complemento y la función de los macrófagos permanecen normales. Los pacientes tienden a presentar anergia, linfopenia, hipoalbuminemia y descenso de los niveles séricos de gamma globulinas, lo cual los sitúa en una situación de riesgo para las infecciones bacterianas y virales⁽¹⁴⁾.

TRATAMIENTO

Diversas modalidades de tratamiento pueden ser exitosas para el tratamiento del quilotórax y la ascitis quilosa. En un estudio retrospectivo⁽¹⁾ de 156 casos de ascitis quilosa de diferentes etiologías, el 67% se resolvieron con tratamiento conservador que incluía paracentesis repetidas, reposición de líquidos, dieta hiperproteica, baja en grasa y suplementada con TCM, nutrición parenteral y tratamiento farmacológico con somatostatina y el 33% requirieron tratamiento quirúrgico. La respuesta al tratamiento dependerá de la causa subyacente. En la enteropatía perdedora de proteínas por linfangiectasia intestinal primaria el tratamiento dietético puede beneficiar al 67% de los pacientes. En otras situaciones como en las neoplasias el beneficio del tratamiento dietético es mínimo por la mala tolerancia y difícil adherencia al mismo.

Tratamiento dietoterápico

Dieta modificada en ácidos grasos de cadena larga y ácidos grasos de cadena media.

La grasa contenida en los alimentos (grasa dietética) es una importante fuente de energía, que representa el 30-40% del consumo energético diario. Más del 95% de la grasa dietética está compuesta por triglicéridos de cadena larga (TCL), es decir triglicéridos compuestos por ácidos grasos de 14 o más carbonos. La absorción intestinal de estos TCL comporta una serie de fases: emulsificación, hidrólisis por las lipasas, solubilización e incorporación en micelas, absorción de los quilomicrones por el enterocito y paso a la linfa.

Contrariamente a estos, los triglicéridos de cadena media (TCM) tienen una longitud de cadena que contiene de 6 a 12 átomos de carbono. Las características fisicoquímicas de los TCM, les confiere una serie de propiedades metabólicas que los diferencian de los TCL y los hacen especialmente indicados en el tratamiento de determinados trastornos en los que debe restringirse el consumo de TCL. Estas características fisicoquímicas se basan en una hidrólisis intraluminal por parte de la lipasa pancreática más completa y rápida que la de los TCL que en ausencia de lipasa y debido a su bajo peso molecular, también pueden ser absorbidos en forma de triacilglicerol. A diferencia de los TCL, no precisan

sales biliares para su absorción y no penetran al sistema linfático, sino que son transportados a través del sistema venoso portal como ácidos grasos libres unidos a la albúmina. Al no incorporarse a los quilomicrones, su oxidación no requiere la lipoproteinlipasa⁽¹⁷⁾.

La mayoría de los TCM son retenidos en el hígado, donde atraviesan a gran velocidad la doble membrana mitocondrial sin requerir la presencia de carnitina. Una vez en la mitocondria se oxidan rápidamente, por lo que tienen poca tendencia a depositarse en forma de grasa corporal. Esta oxidación produce gran cantidad de acetil-CoA, parte del cual deriva a la producción de cuerpos cetónicos. Mientras la grasa dietética habitual provee una media de 9 kcal/g, los TCM aportan 8,3 kcal/g.

En una dieta controlada en TCL se reduce notablemente la cantidad de grasa que es una importante fuente de energía alimentaria, por tanto los TCM, que también poseen una densidad energética elevada, suponen un suplemento dietético adecuado para la mayoría de situaciones fisiopatológicas, que justifican una reducción de la grasa dietética.

Características de la dieta modificada en ácidos grasos de cadena larga y media

La dieta baja en grasa y enriquecida en TCM es una dieta en la que debe limitarse la ingestión de grasa dietética para reducir el aporte de TCL. Esto conllevará desaconsejar el consumo de carnes grasas y sus derivados, lácteos enteros, grasas de adición y todas las preparaciones y recetas ricas en grasa⁽¹⁷⁻²⁰⁾ (Tabla 18.4). Frecuentemente, los lípidos totales representarán un máximo del 20% de la energía consumida, viéndose limitados a una cantidad entre 25 y 50 g en función de la situación y la tolerancia de cada paciente dado que dicha restricción puede limitar la adherencia a la dieta. A consecuencia de la restricción lipídica los hidratos de carbono constituirán la principal fuente de energía de la dieta. Según la cantidad de quilo secretado y las características individuales, las necesidades proteicas pueden estar aumentadas. Cuando así se requiera, una forma de incrementar el aporte proteico puede ser mediante la incorporación de lácteos desnatados, clara de huevo, legumbres y cereales integrales.

Tabla 18.4. Consejos para la selección de alimentos en una dieta modificada en triglicéridos de cadena larga y de cadena media.

GRUPOS DE ALIMENTOS	Permitidos	Desaconsejados
Bebidas	Agua, zumos de frutas y verduras; infusiones, café, té, refrescos; caldo vegetal.	Batidos de cacao, batidos con leche en general, horchata, caldo de ave o carne*.
Pan y cereales	Pan, arroz, pasta italiana sin huevo, sémola, harina, cereales, galletas integrales sin grasa.	Bollería en general, croissants, ensaimadas, madalenas, donuts, galletas en general, sopas preparadas.
Leche y derivados	Leche y yogures desnatados, queso 0% MG, quesos bajos en grasa*.	Leche entera, nata, crema, flanes, quesos secos, semisecos, duros y cremosos, leche de almendras.
Frutas, verduras y legumbres	Todas excepto las listadas como desaconsejadas.	Aceitunas, coco, aguacate, frutos secos oleaginosos.
Grasas	Aceite*, margarina*, aliños libres de grasa, mayonesa (sin huevo)**.	Mantequilla, margarina, manteca de cerdo, aceites vegetales, mayonesa, bechamel.
Carnes y derivados	Carnes magras*, pollo o pavo sin piel*, conejo*.	Carnes grasas o cocinadas con grasas, pato, ganso, embutidos, vísceras.
Pescado y marisco	Pescado blanco* (hervido, al horno, a la plancha, ahumado), moluscos y crustáceos*.	Pescado azul, pescado o marisco enlatado en aceite, mojama.
Huevos	Clara de huevo, huevo entero*, yema de huevo*.	Yema de huevo, huevo entero.
Dulces y postres	Azúcar, miel, mermelada, confitura, dulce de membrillo, gelatinas, merengues, cualquier postre elaborado a partir de recetas con TCM, sorbetes, helados de agua, pastelería casera a base de alimentos aconsejados.	Chocolates, pastelería en general, repostería casera o comercial que contenga entre sus ingredientes algún alimento desaconsejado.

* Estos alimentos podrán consumirse solo si el especialista así lo indica, y siempre en la cantidad prescrita.

** Preparada con aceite TCM.

La dieta modificada en TCL y suplementada TCM sola o en combinación con diuréticos y puede ser efectiva en los casos leves o moderados de ascitis quillosa pudiendo resolver alrededor del 50% de los casos^(1,7, 8-11, 16).

Suplementación nutricional

Suplementación con TCM

Los TCM se introdujeron en 1950 para el tratamiento de las alteraciones de la absorción, metabolismo y transporte de lípidos como fuente de energía en las situaciones que requerían una importante reducción lipídica. La suplementación con TCM permite asegurar un aporte adecuado de energía y mejorar las características organolépticas de las dietas bajas en grasa.

Los TCM comercializados se obtienen principalmente del aceite de coco, y están formados por ácidos grasos de una longitud de 8 y 10 carbonos.

Se puede disponer de TCM en forma líquida o sólida, aislado o en combinación con otras sustancias o nutrientes (azúcares, ácidos grasos esenciales, proteínas, vitaminas, minerales). Esto permite aportar la cantidad precisa de TCM a todos los grupos de edad tanto en alimentación oral, enteral o parenteral⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Dosis repartidas en distintas tomas de entre 15-20 ml suelen ser bien toleradas. No es habitual observar intolerancias con un aporte diario de 50 g e incluso de hasta 100 g. Sin embargo, es aconsejable una introducción lenta y progresiva hasta alcanzar el aporte deseado para evitar la intolerancia gastrointestinal con náuseas, vómitos, diarreas o distensión abdominal.

El principal problema relacionado con el cumplimiento de esta dieta es el sabor de los TCM, muy distinto al habitual de los aceites vegetales lo cual puede limitar la adherencia al tratamiento. Se pueden aconsejar sugerencias de uso como añadirlos a zumos de fruta y verduras, usar saborizantes, como aliño, o en elaboración de salsas.

El uso de una dieta con restricción de TCL y suplementada con TCM a largo plazo puede suponer un riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales, pero este es poco frecuente pues el tratamiento conservador en el quilotórax o la ascitis quillosa no suele prolongarse más de 2-3 semanas.

Limitaciones de uso de los TCM. Por sus propiedades cetogénicas, existen dos situaciones en las que el empleo de los TCM puede estar limitado o contraindicado: en individuos con riesgo de padecer cetoacidosis, (diabetes descompensada, pacientes en cetosis o acidosis) y en la cirrosis hepática con o sin shunt portocava en la que los niveles de TCM en sangre pueden incrementarse debido a una reducción de la aclaramiento hepático.

Suplementación nutricional con fórmulas definidas

Además de la dieta basada en productos naturales, se dispone de una serie de preparados exentos de lípidos que pueden contribuir a alcanzar los objetivos nutricionales propuestos^(21,22). Su forma de presentación y saborización los hace muy adecuados para la suplementación nutricional en las situaciones en que está indicada una dieta con bajo contenido en grasa (Tabla 18.5). Por la ausencia absoluta de lípidos en estos preparados no deberían utilizarse como único aporte nutricional, ya que su uso exclusivo de forma prolongada podría ocasionar un déficit de ácidos grasos esenciales.

Soporte nutricional artificial

Nutrición enteral

La nutrición enteral como tratamiento de las fístulas del conducto torácico ha sido muy poco utilizada. Un estudio⁽²³⁾ comparando nutrición enteral respecto a nutrición parenteral concluyó que el cierre espontáneo de las fístulas era más precoz en el grupo de pacientes tratados con nutrición parenteral. Basándose en los

Tabla 18.5. Suplementos nutricionales exentos de lípidos.

	Kcal/ml (%)	Proteínas (%)	Fuente de proteínas (%)	Hidratos (%)	Lípidos (%)	Presentación
Ensini	1.5	11	Lactoalbúmina caseína	89	0	Brick (200 ml)
Enlive Plus	1.5	12.8	Lactosuero	87.2	0	Brick (240ml)
Clinutren fruit	1.25	13	Proteínas séricas hidrolizadas	87	0	Copa (200 ml)

mecanismos fisiopatológicos de producción de la linfa en caso de utilizarse la nutrición enteral, se recomienda el uso de fórmulas sin grasa o fórmulas elementales o peptídicas en las que el contenido lipídico sea mayoritariamente a expensas de TCM⁽⁴⁾.

Nutrición parenteral

La nutrición parenteral (NP) forma parte del tratamiento conservador de las alteraciones del sistema linfático. El uso de NP habitualmente no se recomienda como medida terapéutica inicial. La NP estaría indicada en los niños, en aquellos pacientes con mala tolerancia a la dieta restringida en grasas, en los casos que el tratamiento dietético no consigue reducir el flujo para conseguir el cierre de la fistula quillosa, o que la patología subyacente requiera una intervención nutricional más agresiva. Su indicación también se ha recomendado en pacientes con importantes pérdidas que han sido tratados con cirugía reconstructiva abdominal.

El fundamento de la indicación de la NP es que permitiría el reposo digestivo, la reducción del flujo esplácnico y secundariamente del flujo quilloso. Al mismo tiempo la NP permitiría una rápida corrección de los desequilibrios electrolíticos.

La NP se debe ajustar a las necesidades energéticas y proteicas según la situación clínica del paciente. En su formulación puede incorporar lípidos a base de TCL y TCM puesto que la infusión se realiza a través de una vena central o periférica sin necesidad de pasar por el sistema linfático.

Cuando se inicia la NP, esta debería mantenerse por un periodo mínimo de 3 semanas para conseguir una mejora clínica^(1,9-11,14,16). La tasa de resolución de ascitis quillosa postoperatoria o quilotorax puede oscilar del 60 al 100% con NP. Los pacientes con NP pueden mantener la ingestión de líquidos sin grasa, con alimentos naturales o fórmulas nutricionales sin grasa por vía oral sin que esto suponga un incremento del flujo linfático al mismo tiempo que permitiría mantener el trofismo intestinal⁽²²⁾.

Otros tratamientos

Tratamiento farmacológico.

En los pacientes en que no hay respuesta con NP, la somatostatina en combinación con NP o administrada aisladamente reduce de forma importante el

flujo en periodos tan cortos como dos días⁽²⁴⁻²⁷⁾. El octreótido, análogo de la somatostatina también ejerce un efecto beneficioso para el cierre de las fistulas quillosas⁽²⁸⁻²⁹⁾.

El uso de somatostatina reduce las secreciones gastrointestinales, la absorción intestinal y el flujo esplácnico, la concentración de triglicéridos en el conducto torácico y el flujo linfático.

Otro tratamiento farmacológico es la etilnefrina⁽³⁰⁾, fármaco simpaticomimético que reduce el flujo linfático en el conducto torácico por contracción de la musculatura lisa de su pared.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se recomienda en los casos refractarios al tratamiento conservador.

El tratamiento quirúrgico primario irá dirigido a reparar la lesión del conducto linfático lesionado mediante ligadura. Otros tratamientos quirúrgicos con carácter paliativo son el talcaje pleural o el shunt pleuroperitoneal en el caso de quilotorax, o el shunt peritoneovenoso en la ascitis quillosa.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El quilotorax y la ascitis son entidades poco frecuentes caracterizadas por el acúmulo de linfa en la cavidad pleural o peritoneal. Pueden producirse por lesiones primarias o congénitas del sistema linfático o adquiridas secundariamente a traumatismos postquirúrgicos, neoplasias primarias del sistema linfático o metastásicas en el mediastino o en el peritoneo.

El tratamiento de estas entidades será inicialmente conservador basado en una dieta modificada en TCL, con restricción de la grasa hasta un 20% del contenido energético de la dieta, suplementada con TCM, dado que estos no precisan para su absorción el paso a través del intestino y el transporte por el sistema linfático sino que pueden alcanzar directamente el hígado a través del sistema portal. Además de la suplementación con TCM, se puede incrementar el aporte energético con fórmulas nutricionales exentas de grasa. Este tratamiento puede mantenerse durante 2-3 semanas y en caso de no resolución se optará por la NP. La somatostatina en combinación con NP o como tratamiento aislado administrada en infusión continua o por vía subcutánea como octreótido puede ser una alternativa más en el tratamiento conservador.

El tratamiento quirúrgico primario de la lesión o paliativo se reservará para los casos refractarios al tratamiento conservador y dependerá de la causa subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aalami OO, Allen dB, Organ CH. Chylous ascites: A collective review. *Surgery* 2000; 128: 761-778.
2. Merrigan BA, Winter DC, O'Sullivan. Chylothorax. *Br J Surg* 1997; 84: 15-20.
3. Riquet M, Le Pimpec Barthes F, Badia A. Le Chylothorax. *Presse Medicale* 2002; 31: 548-55.
4. de Gier HW, Balm AJM, Bruning PF, Gregor T, Hilgers FJM. Systematic aproach to the treatment of chylous leakage after neck dissection. *Head & Neck* 1996; 18: 347-351.
5. Johnstone DW. Postoperative chylothorax. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12: 597-603.
6. Alexandrakis MG, Passan FH, Kyriakou DS, Bourso D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004; 125: 1546-1555.
7. Kuzdzal J, Soja J, Wos M, Zielinski M. Lymphangioloymyomatosis presenting as a refractory chylotorax. *J Cardiovasc Surg* 2005; 46: 94-95.
8. Bütiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children. Guidelines for diagnosis and management. *Chest* 1999; 116: 682-687.
9. Ablan CJ, Littooy FN, Freeark RJ. Postoperative chylous ascites: diagnosis and treatment. A series report and literature review. *Arch Surg* 1990; 125: 270-3.
10. Laterre PF, Dugernier T, Reynaert MS. Chylous ascites: diagnosis, causes and treatment. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 260-263.
11. Leibovitch I, Mor Y, Golomb J, Ramon J. The diagnosis and management of postoperative chylous ascites. *J Urol* 2002; 167: 449-457.
12. Manolitsas TP, Abdessalam S, Fowler JM. Chylous ascites following treatment for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 370-374.
13. Yol S, Bostanci EB, Ozoguil Y, Ulas M, Akoglu M. A rare complication of D3 dissection for gastric carcinoma: chyloperitoneum. *Gastric Cancer* 2005; 8: 35-38.
14. Sapin DA, Mc Clave SA. Chylothorax and chylous ascites. En: Gottschlich MM, Fuhrman MP, Hammond KA, Holcombe BJ, Seidner DJ. (eds.) American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *The science and practice of nutrition support. A case-based core curriculum*. Dubuque, Iowa. Kendall/Hunt Publishing Company 2001: 479-490.
15. Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanini F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition* 2000; 16: 303-304.
16. Browse NL, Allen DR, Wilson NM. Management of chylothorax. *Br J Surg* 1997; 84: 1711-1716.
17. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 950-962.
18. Jensen GL, Mascioli EA, Meyer LP, Lopes SM, Bell SJ, Babayan VK et al. Dietary modification of chyle composition in chylothorax. *Gastroenterology* 1989; 97: 761-5.
19. Virgili Casas N, Fisac Martínez de Arévalo C. Dieta controlada en triglicéridos de cadena larga y en triglicéridos de cadena media. En: Salas Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Saló ME. (eds.) *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona. Doyma 2000: 339-345.
20. Long-Chain -Trygliceride restricted, Medium-Chain Trygliceride diet. En: Chicago Dietetic Association, South Suburban Dietetic Association. *Manual of Clinical Dietetics* (5th edition). Library of Congress. Chicago, 1996: 425-429.
21. Vazquez C, Santos-Ruiz MA. *Vademecum de nutrición artificial*. 6ª edición Madrid. Ediciones Díaz de Santos, 2004: 373-378.
22. Martínez Brocca MA, García García-Doncel L, Pereira Cunill JL, Ortégón Alcalde S, Martino Galiano ML, García Luna PP. Soporte nutricional en el quilotórax secundario a linfoma. *Nutr Hosp*. 2002; 17: 43-45.
23. Ramos W, Faintuch J. Nutritional management of thoracic duct fistulas. A comparative study of parenteral versus enteral nutrition. *JPEN* 1986; 10: 519-521.
24. Ulibarri J, Sanz Y, Fuentes C, Mancha A, Aramendia M, Sánchez S. Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet* 1990; 336: 258.
25. Rimensberger PC, Müller-Schenker B, Kalangos A, Beghetti M. Treatment of a persistent postoperative chylothorax with somatostatin. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 253-4.
26. Kelly RF, Shumway SJ. Conservative management of postoperative chylothorax using somatostatin. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1944-1945.
27. Huang Q, Jiang ZW, Jiang J, Li N, Li JS. Chylous ascites: treated with total parenteral nutrition and somatostatin. *World J Gastroenterol* 2004; 10(17): 2588-2591.
28. Ferrandière M, Hazouard E, Guicheteau V, Gouchet A, Bensenouci M, Lamotte C et al. Chylous ascites following radical nephrectomy: efficiency of octreotide as treatment of a ruptured thoracic duct. *Intensive Care* 2000; 26: 484-485.
29. Shapiro AM, Bain VG, Sigalet DL, Kneteman NM. Rapid resolution of chylous ascites after liver transplantation using somatostatin analog and total parenteral nutrition. *Transplantation* 1996; 61: 1410-1411.
30. Guillem P, Porte H, Triboulet JP. Chylothorax et chyloperitoneum post-operatoires. Efficacité de l'etilefrine. *J Chir Thor Cardiovasc* 1999; 3: 70.

Epilepsia. Dietas cetogénicas

Pere Leyes i García

INTRODUCCIÓN

El control de la dieta es una de las formas de tratamiento más antiguas y más comunes que existen. A lo largo de los siglos se han empleado extensamente distintas dietas en un intento de controlar las crisis epilépticas, algunas de ellas basadas en el ayuno. Ya en tiempos de Hipócrates se detalla el tratamiento de la epilepsia mediante el ayuno, considerando la epilepsia como una contaminación del cuerpo que debía ser purificada.

Sin embargo, la primera evaluación científica del uso de la manipulación dietética fue comunicada por Guelpa en 1911, con una dieta desintoxicante basada en una dieta vegetariana de bajo contenido calórico⁽¹⁾. A continuación Geyelin, en 1921, describió el cese de las crisis con el ayuno absoluto. Este mismo año, Wilder describió el uso de una dieta con elevado contenido en grasas y bajo en carbohidratos, con efectos similares al ayuno, y atribuyó las propiedades anticonvulsivantes a la producción de cuerpos cetónicos⁽²⁾.

Hasta 1938, la dieta cetogénica fue una de las pocas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la epilepsia, pero el advenimiento de la MAE (medicación antiepiléptica) relevó al tratamiento dietético a un segundo plano, pasando a ser un recurso para aquellos pacientes refractarios a MAE. A mediados de los 90, a raíz del impacto mediático de un caso resistente a múltiples fármacos e incluso a cirugía que respondió a la dieta quedando libre de crisis, el tratamiento dietético volvió a ganar popularidad⁽³⁾. A pesar del tiempo que lleva utilizándose esta terapéu-

tica, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que contrasten su eficacia. Actualmente hay ensayos clínicos en marcha para valorar esta modalidad de tratamiento⁽²⁾.

LA DIETA CETOGENICA

La DC (dieta cetogénica) es una dieta restrictiva con elevado contenido en grasas, relativamente bajo contenido proteico y muy bajo contenido en hidratos de carbono. Las comidas deben ser cuidadosamente seleccionadas y las raciones pesadas, lo que puede hacer que comer fuera de casa, en la escuela o restaurantes, sea una tarea difícil. En algunos niños, pequeñas transgresiones, incluso inadvertidas como el azúcar contenido en jarabes, pueden restar eficacia a la dieta. No todos los centros ofrecen este tipo de tratamiento, dado que es una dieta de difícil realización, engorrosa y requiere un equipo de soporte entrenado para su implementación.

Indicaciones de la DC

Actualmente la DC se aplica a pacientes con epilepsia intratable o con mala respuesta a MAE⁽³⁻⁷⁾, habiéndose aplicado a una gran variedad de cuadros epilépticos, tanto generalizados como focales⁽⁸⁻⁹⁾, entre los que se destacan: crisis de ausencia, crisis atónicas, espasmos infantiles, epilepsia mioclónica severa de la infancia, síndrome de Lennox-Gastaut, crisis parciales y crisis tónico-clónicas generalizadas.

Sin embargo, no hay estudios que diferencien claramente que formas responden mejor a la dieta, por lo que no pueden establecerse indicaciones en función del tipo de crisis. De hecho, puede ser tributaria de tratamiento con DC toda crisis intratable de cualquier tipo y origen que no haya respondido a una variedad de regímenes medicamentosos (Tabla 19.1).

Tabla 19.1. Indicaciones y contraindicaciones de la dieta cetogénica.

Indicaciones
Epilepsia refractaria a tratamiento, habiéndose constatado: – Buen cumplimiento de la medicación. – Se han probado al menos 2 ó 3 anticonvulsivantes a las dosis máximas toleradas. – Mal control de las crisis. Alteraciones metabólicas: – Déficit de GLUT1 – Déficit de piruvato deshidrogenasa.
Contraindicaciones
– Déficit de Piruvato carboxilasa. – Déficit de carnitina. – Otros trastornos de la oxidación de ácidos grasos.

Esta dieta también se ha testado en la deficiencia de PDH (piruvato deshidrogenasa) y constituye el tratamiento de elección en defectos del GLUT1 (transportador de glucosa 1)⁽¹⁰⁾. El síndrome de la deficiencia de GLUT1 es un defecto de transporte de glucosa al cerebro a través de la barrera hematoencefálica y da lugar a hipoglucorraquia; causando epilepsia, retraso en el desarrollo y un trastorno motor complejo en la primera infancia. En este síndrome, la DC restaura el metabolismo energético cerebral, aunque no influencia la función de GLUT1, por lo que la hipoglucorraquia continua siendo un dato característico de estos pacientes en tratamiento con DC⁽¹¹⁾. Por otra parte, en el déficit de PDH, la DC proporciona un sustrato energético alternativo que sortea la vía metabólica bloqueada, permitiendo la entrada de los cuerpos cetónicos en el ciclo de Krebs. En un estudio con pacientes afectados de trastornos congénitos de la PDH, aquellos que iniciaron la DC más tempranamente en la vida o aquellos que fueron sometidos a mayor restricción de carbohidratos presentaron mayor longevidad y mejor desarrollo mental⁽¹²⁾.

Contraindicaciones de la DC

Patologías como la deficiencia de piruvato carboxilasa, el déficit de carnitina u otros trastornos de la

oxidación de ácidos grasos son contraindicaciones al uso de la DC, y la administración de una DC en estos casos puede incluso llegar a ser fatal⁽¹³⁾. La principal consecuencia de los trastornos de la oxidación de ácidos grasos es la incapacidad de los tejidos extrahepáticos de utilizar ácidos grasos como fuente energética, junto con una incapacidad del hígado para generar cuerpos cetónicos. El cuadro clínico consiste en la aparición en la infancia de hipoglucemia hipocetósica, hepatopatía, hiperamoniemia y edema cerebral, usualmente después de un periodo de estrés. El tratamiento se basa en comidas ricas en carbohidratos y evitar el ayuno⁽¹⁴⁾. En todos los niños en edad infantil que presenten acidosis láctica, debe descartarse el déficit de piruvato carboxilasa antes de iniciar una DC (Tabla 19.1).

Está también contraindicado el uso simultáneo de acetazolamida y la DC, por el riesgo de acidosis metabólica grave. Por ello, el tratamiento con acetazolamida debe suspenderse siempre antes de iniciar la dieta⁽¹⁵⁾ (Tabla 19.2).

Tabla 19.2. Interacciones farmacológicas y dieta cetogénica.

Fármaco	Acción	Efecto
Fenobarbital	Mayor penetrancia en el sistema nervioso. Eliminación retardada.	Somnolencia.
Acetazolamida	Inhibición de la anhidrasa carbónica	Riesgo de acidosis grave.
Ácido valproico	Inhibición β -oxidación. Conjugación con la carnitina acil-transferasa.	Déficit de carnitina.

Eficacia de la dieta cetogénica

La mayoría de estudios sobre los efectos de la DC son observacionales. La última revisión Cochrane no encontró ensayos controlados aleatorios sobre el uso de esta dieta⁽²⁾. Sin embargo, los estudios no controlados indican que existe un potencial efecto beneficioso^(9,16-17). El nivel de cetosis producido por la incompleta oxidación de grasas cuando se reduce el aporte de carbohidratos, parece jugar un papel clave en la efectividad de esta dieta. Sin embargo, el mecanismo bioquímico anticonvulsivante de la DC es desconocido.

En las series más recientes, alrededor de un 30% de pacientes queda libre de crisis o bien las reduce en más de un 90%. El porcentaje de pacientes que reducen más de un 50% el número de crisis oscila entre un 40% y un 50%^(5-6,8,18). Una buena parte de

los sujetos tratados son niños entre 5 a 10 años⁽³⁾. Diversas publicaciones han demostrado que fuera de este margen de edad, también los niños en edad infantil⁽¹⁶⁾ y los adolescentes⁽⁶⁾ pueden beneficiarse de esta dieta.

Los efectos beneficiosos de la dieta persisten en un número significativo de pacientes a pesar de haberse parado la dieta, a la vez que la DC permite a menudo disminuir o parar el uso de MAE en un 64 a 70% de pacientes^(17,19). En una serie con seguimiento a 3-6 años, un 27% de los niños inicialmente tratados con DC tenía un control de las crisis superior al 90%, y la mayoría de ellos ya había parado la dieta. De este grupo, la mitad (13%) estaba completamente libre de crisis. Por otra parte, 30 (36%) de los 83 niños que siguieron la dieta durante un año estaban sin medicación y 28 (34%) tomaban un solo fármaco. De los pacientes que habían conseguido una reducción de las crisis superior al 90%, el 41% estaban sin medicación y otro 29% tomaba sólo un fármaco⁽¹⁹⁾. Teniendo en cuenta que estas dietas se aplican a menudo cuando los pacientes no han respondido a 3 o más MAE, su perfil de eficacia es considerable.

Conviene también decir que el cumplimiento estricto de esta dieta es difícil. El número de pacientes que consiguen mantenerse con la dieta y completar el tratamiento es bastante bajo: entre 30-40%^(5,8). En un estudio prospectivo de 150 niños, el porcentaje de pacientes que seguían con la dieta fue de 83%, 71% y 55%, a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. La mayoría de abandonos fueron por eficacia insuficiente o por mala tolerancia a una dieta tan restrictiva⁽¹⁸⁾.

Por otra parte, la dieta no tiene un efecto sedante y los pacientes están más alerta⁽¹³⁾. En un estudio retrospectivo de 58 casos tratados con DC, el 36% de pacientes estaba más alerta y un 26% había mejorado su comportamiento⁽¹⁷⁾. La reducción de la MAE y el control de las crisis en los pacientes que responden a la DC puede contribuir a este efecto. Sin embargo, conviene tener en cuenta que la acidosis metabólica facilita el paso de fenobarbital a través de la barrera hematoencefálica, a la vez que hace su eliminación renal más lenta, por lo que se recomienda un ajuste de dosis al iniciar la DC⁽²⁰⁾ (Tabla 19.2).

Características de la dieta cetogénica

La dieta en su forma clásica consiste en un aporte aproximado del 85 a 90% de las calorías en forma de grasas, un 5 a 10% en forma de proteínas y un 3 a

Dieta cetogénica con una razón G/HC+P de 4:1			
	Grasas	HC+P	
1 unidad dieta	4 g	1 g	
Calorías	36 kcal	4 kcal = 40 kcal totales	
% calórico	90%	10%	

Cálculo para un niño de 18 kg			
18 kg × 75 kcal/kg/día = 1350 kcal/día			
→ 90% G = 1.215 kcal	→ 1.215 kcal/9 kcal/g =		
1350 kcal			= 135 g Grasa
→ 10% HC + P = 135 kcal			
P: 1 g/kg/d × 18 kg = 18 g proteínas			
→ 18 g × 4 kcal/g = 72 kcal			
		135 – 72 =	
		= 63 kcal	
		↓	
		63 kcal/4 kcal/g =	
			15 g de hidratos de carbono

Reparto en 3 comidas			
	Grasas	Proteínas	Carbohidratos
– Desayuno	45	6	5
– Comida	45	6	5
– Cena	45	6	5

Figura 19.1. Cálculo para una dieta cetogénica.

5% en forma de carbohidratos. En algunos protocolos, el aporte calórico acostumbra a estar por debajo de las recomendaciones para este grupo de edad (75 kcal/kg/día de promedio), con el objetivo de mantener el peso ideal para la talla y unas cetonurias máximas. La dieta debe aportar las proteínas necesarias para el crecimiento (1 g de proteína/kg/día) (Figura 19.1). Se pueden utilizar productos edulcorados con sacarina, pero hay que excluir aquellos edulcorantes que contengan alguna cantidad de carbohidratos en su composición.

La ingesta de líquidos suele limitarse aproximadamente a un mililitro por caloría (60-70 ml/kg/día), sin embargo no existe ninguna explicación científica que demuestre el efecto antiepiléptico de la deshidratación. Si bien el consumo de líquidos puede diluir la orina, no por ello disminuye la cantidad de cuerpos cetónicos en la sangre. De hecho, varios autores no limitan su aporte ya que no ha sido demostrado un mayor efecto sobre el control de las crisis y aumentan los efectos colaterales de la DC⁽²⁰⁾.

Los objetivos de la DC son conseguir la desaparición o reducción del número de crisis y asimismo disminuir el uso de MAE. Por otra parte, la dieta debe asegurar un adecuado desarrollo pondoestatural y evitar complicaciones, siendo necesario un estricto control ambulatorio durante su realización.

Relación grasas y carbohidratos más proteínas

Las razón grasas a carbohidratos más proteínas también se ha modificado en diferentes versiones de dietas, describiéndose razones de 2:1 hasta de 4:1. Las razones más altas serían las más restrictivas y, probablemente, las más efectivas. En las etapas de rápido crecimiento, como la infancia y la adolescencia, la razón aplicada acostumbra a ser menos restrictiva (3:1) para permitir un suficiente aporte proteico (1-1,5 g/kg/d) para el crecimiento.

Composición lipídica

El tipo de grasas aportadas es un factor que genera lógico interés dado su potencial para alterar el perfil lipídico. En un estudio aleatorizado hecho con sujetos sanos, se compararon dos tipos de dietas cetogénicas (70% de grasa): una dieta rica en grasas poliinsaturadas con otra rica en saturadas. A los 5 días, la dieta rica en poliinsaturadas indujo mayor nivel de cetosis que la dieta rica en saturadas, mientras esta última produjo aumentos significativos en los niveles de colesterol total y LDL, que no se observaron en la primera. Sin embargo, la dieta rica en grasas poliinsaturadas dio lugar a una mayor incidencia de náuseas⁽²¹⁾.

El principal reto de estas dietas consiste en conseguir un mejor perfil de aporte lipídico manteniendo una palatabilidad y tolerancia aceptables.

Suplementación

La dieta es deficitaria en vitaminas y en algunos minerales. Para evitar carencias, se aconseja suplementar la dieta con un preparado multivitamínico, calcio, vitamina D, hierro, ácido fólico, magnesio y zinc^(3,5). Algunos protocolos incorporan de forma rutinaria la suplementación con carnitina (50-100 mg/kg/d)⁽⁵⁾.

Controles

En la práctica clínica se ha observado que una transgresión con carbohidratos puede inducir un aumento de las crisis, por lo que es importante el control habitual de cetonurias; aunque no son tan fiables como la medición de cuerpos cetónicos en sangre

para valorar el nivel de cetonemia conseguido con la dieta. El objetivo principal es mantener unas cetonurias máximas (160 mg/dl) y una concentración plasmática de beta-hidroxibutirato entre 2-4 mmol/L⁽²⁰⁾.

Durante los primeros días de ayuno son frecuentes las hipoglucemias, por lo que es necesario realizar control de glucemia cada 4 a 6 horas, aumentando la frecuencia a cada 2 horas si aparece hipoglucemia (inferior a 40 mg/dl). También es importante valorar diariamente el peso, el estado de hidratación y la tolerancia, estableciendo los ajustes necesarios en función de estos.

En el seguimiento al alta se controla mensualmente el peso y la talla. Cada tres meses se hace control analítico con hemograma, perfil lipídico, proteínas, albúmina, calcio, fósforo, función renal, perfil hepático, ionograma, equilibrio ácido-básico venoso y betahidroxibutirato. Es aconsejable determinar los niveles de carnitina cada seis meses, sobre todo si no se suplementa regularmente, y conviene hacer un control electrocardiográfico una vez al año.

Es importante también valorar los excipientes de los medicamentos que tome el paciente, ya que muchos de ellos llevan almidón o lactosa. Estos ingredientes inactivos no siempre están bien identificados pero pueden influenciar la efectividad de la dieta, por lo que su contenido debe ser verificado⁽²⁰⁾. Especial atención deben prestarse a los medicamentos genéricos, en que los cambios de excipiente son frecuentes. Cualquier medicación recetada debe estar exenta de azúcares y derivados como glucosa, sacarosa, lactosa, galactosa, maltosa, fructosa, almidones y dextrinas y también sorbitol o manitol. Si el aporte total de azúcares o derivados excede el 10% de los carbohidratos aportados por la dieta en un día, la cantidad en exceso debería descontarse del cómputo total de carbohidratos de la dieta⁽²²⁾.

Duración del tratamiento con una DC

La dieta se mantiene mientras es beneficiosa. De forma típica, se prolonga 1 o 2 años si resulta exitosa. Se interrumpe antes si es inefectiva o bien demasiado restrictiva para el paciente. La retirada de la dieta también es paulatina, procediéndose a un ajuste durante meses. Inicialmente se reduce la relación grasas a carbohidratos más proteínas y, poco a poco, se van relajando medidas restrictivas de pesada de los alimentos y control de las raciones.

Tabla 19.3. Variantes de dietas cetogénicas.

Tipos de dietas cetogénicas
– Clásica – Sin ayuno previo – Dieta MCT y dieta MCT modificada – Preparados comerciales – Otros: dieta Atkins
Variaciones introducidas en la dieta
– Razón lípidos/proteínas + carbohidratos – Tipo de grasas – Con o sin ayuno previo

Tipos y variantes de la DC (Tabla 19.3)

Forma clásica

En su forma clásica la dieta cetogénica tiene un reparto calórico muy enriquecido en lípidos con una relación de 4 a 1 entre grasas y hidratos de carbono más proteínas. El aporte proteico se sitúa alrededor de 1 g/kg/d y el de carbohidratos entre 5 a 10 g/d. El protocolo descrito por el Johns Hopkins Hospital requiere un ingreso de 5 días e incluye un periodo de 24 a 48 horas de ayuno seguido por una introducción paulatina de alimentos con alto contenido en grasa⁽³⁾ (Tabla 19.4).

Supresión del ayuno inicial

Hay evidencias de que el ayuno inicial no es necesario para la eficacia de la dieta a largo plazo. En un estudio reciente se comparó una dieta cetogénica sin ayuno (DCSA) con controles históricos que utilizaron

el protocolo del Johns Hopkins Hospital con ayuno previo. La DCSA se implementó dando 1/3 de las calorías estimadas el primer día, 2/3 el segundo día y el total de las calorías requeridas al tercer día. No se encontraron diferencias en el tiempo en conseguir cetonurias ni en la incidencia de hipoglucemias entre los dos grupos. El perfil de eficacia fue similar: 34,1% de los pacientes con DCSA estuvieron sin crisis al menos 3 meses, comparado con el 34,9% de controles históricos. Sin embargo, la incidencia de deshidratación moderada fue significativamente menor en el grupo DCSA (12,2%) respecto al grupo tratado con ayuno (62,7%). Por otra parte, la estancia hospitalaria del grupo tratado con DCSA fue menor⁽⁴⁾.

DC a base de triglicéridos de cadena media

La mayoría de las dietas cetogénicas están basadas en un elevado aporte de grasas saturadas en forma de triglicéridos de cadena larga. Como fuente alternativa de grasas, los TCM (triglicéridos de cadena media) tienen un mayor potencial cetogénico al no depender de la carnitina para su oxidación. La DC a base de TCM, inicialmente descrita por Huttenlocher⁽²³⁾ en 1971, fue ideada en un intento de proporcionar mayor flexibilidad respecto a los carbohidratos y mejorar la palatabilidad, con un perfil de eficacia similar. Este mismo autor demostró que la efectividad de la dieta dependía del nivel de cetosis conseguido⁽²⁴⁾.

La forma clásica se basa en la mezcla de TCM con leche desnatada, a ser consumido como bebida en las comidas. A pesar de ser una dieta de mejor sabor, el perfil de tolerancia digestiva fue peor, siendo la diarrea y el hinchazón abdominal quejas frecuentes. En la forma modificada de la dieta, los TCM aportan menos del 50% del de las grasas⁽¹⁵⁾.

El uso de dietas a base de MCT, al contrario de la forma clásica, se ha relacionado con cambios favorables en el perfil lipídico. En un estudio no aleatorizado comparando la forma clásica de la dieta con la dieta MCT, se observó un aumento del colesterol total y LDL a los 4 meses en los pacientes tratados con la dieta clásica, mientras que aquellos tratados con la dieta MCT mostraron un aumento del colesterol HDL y disminución del colesterol LDL y de la relación colesterol total a colesterol HDL⁽³⁰⁾.

Preparados comerciales

Está descrito el uso de leche cetogénica líquida como complemento a la dieta o bien de forma exclu-

Tabla 19.4. Protocolo dieta cetogénica.

Día previo al ingreso	Bajo consumo de carbohidratos por 24 horas. Se inicia el ayuno por la noche.
Día 1	Continúa el ayuno. Restricción de fluidos a 60-75 ml/kg.
Día 2	Cena: una tercera parte de la dieta calculada en forma de yema de huevo batida.
Día 3	Desayuno y comida: una tercera parte de la dieta. Cena: aumenta a 2/3 partes (aún yema de huevo).
Día 4	Desayuno y comida: dos terceras partes del aporte correspondiente. Cena: aporte completo.
Día 5	Dieta cetogénica completa.

Modificado de Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 415-20.

siva⁽⁸⁾. También existe en el mercado una fórmula comercial en polvo con una relación 4:1 (Ketocal® SHS). Con una solución de 20 gramos de producto en 100 ml de volumen se obtiene una densidad calórica de 1,44 kcal/ml, y el aporte de macronutrientes se reparte en 14,4 g de lípidos (72% de monoinsaturados, 15% de poliinsaturados y 13% de saturados), 3 g de proteínas y 0,6 g de carbohidratos.

La dieta Atkins

Para un número importante de pacientes, la DC resulta demasiado restrictiva y de difícil cumplimiento. Se ha sugerido el uso de la dieta *Atkins* como alternativa para aquellos que no toleran una dieta cetogénica convencional. La dieta *Atkins* es una dieta restrictiva en carbohidratos creada originalmente para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. Las calorías quedan repartidas en un 60% de grasas, 30% de proteínas y 10% de carbohidratos, pudiendo dar lugar a cetosis si los carbohidratos se reducen lo suficiente. No restringe las calorías ni las proteínas por lo que tiene mejor tolerabilidad. Hay descripciones en la literatura con grupos muy reducidos de pacientes que hablan de efectos beneficiosos, en forma de reducción del número de crisis y del uso de MAE, en 50% de pacientes⁽²⁵⁾, sin embargo no existen aún estudios contrastados sobre su uso, lo que no permite hacer recomendaciones al respecto.

Complicaciones

Aunque la mayoría de complicaciones mejoran con tratamiento conservador y no requieren el cese de la dieta, la aparición de complicaciones o intolerancia a la dieta han sido causa de suspensión de la dieta, durante los primeros 6 meses de la dieta, para un 29 a 38% de pacientes según las series^(5,8).

Complicaciones metabólicas

La deshidratación descrita como una pérdida de peso superior al 5%, disminución de la turgencia cutánea, sequedad de mucosas y aumento en la densidad urinaria (superior a 1.020), es la complicación aguda más frecuente sobre todo en los protocolos que usan ayuno inicial, a pesar de recibir suero-terapia de mantenimiento. Está descrita una incidencia del 46,5%, de los cuales el 86% había

seguido el protocolo con ayuno inicial⁽⁵⁾. Como se ha señalado anteriormente, omitiendo el inicial periodo de ayuno se puede prevenir la deshidratación en la mayoría de pacientes sin diferencias en el tiempo de cetosis ni la eficacia de la dieta⁽⁴⁾.

La hipoglucemia transitoria es a menudo una complicación de las DC tanto si hay ayuno inicial como no. La mayoría no son sintomáticas y se recuperan espontáneamente. Las sintomáticas (7%) se recuperan con éxito administrando un poco de zumo de naranja (30 ml)⁽⁵⁾. Una hipoglucemia grave y prolongada puede ser una complicación de enfermedades metabólicas que conviene descartar antes de iniciar una DC⁽¹³⁾. La hiperuricemia aparece con frecuencia (26,4%). También se han descrito hipomagnesemia (4,7%) e hiponatremia (4,7%).

Los trastornos en los lípidos plasmáticos son frecuentes. Hay descrita la aparición de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en un 32% y 36%, respectivamente. De éstos, aproximadamente un 70% mejoraba espontáneamente⁽⁵⁾. En un estudio prospectivo, la incidencia de dislipemia fue mucho mayor: 61% presentaron hipercolesterolemia, 53% los niveles de colesterol-LDL elevados (siendo estrictamente normales solo en un 28%), niveles de colesterol-HDL bajo o *borderline* bajo en un 16% y 33% respectivamente, e hipertrigliceridemia en un 65% de niños en edad infantil y en un 27% de niños mayores. Los valores medios de colesterol total, LDL y triglicéridos superaban el percentil 95 a los 6 meses de iniciada la dieta. A los 12-24 meses los niveles de lípidos plasmáticos habían mejorado, aunque continuaban siendo mayores a las cifras basales⁽⁷⁾.

Complicaciones nutricionales

En un estudio retrospectivo en 26 niños tratados con DC con una razón 4:1 y un aporte proteico de 1 g/kg/día, no se observaron diferencias significativas en las cifras de proteínas y albúmina en plasma a los 6 meses de la dieta, encontrándose estas dentro de los rangos de normalidad⁽²⁶⁾. Sin embargo, está descrita la aparición de hipoproteïnemia en un 5,4% de niños, durante las primeras semanas de seguimiento, mejorando el cuadro al aumentar el aporte proteico a 1,5 g/kg/d⁽⁵⁾.

La incidencia de déficit secundario de carnitina fue baja (1,6%), aunque los datos provienen de una serie en que la mayoría de niños había recibido suplementación con carnitina (66 mg/kg/día) de forma rutinaria⁽⁵⁾. En un estudio prospectivo, el 19% de pacientes

tuvo que ser suplementado por niveles bajos de carnitina, aunque ninguno de ellos presentó signos clínicos de déficit. Los niveles de carnitina al inicio de la dieta se correlacionaron negativamente con el número de fármacos anticonvulsivantes que recibía el paciente⁽²⁷⁾. Especial atención debe prestarse a la carnitina si el paciente recibe tratamiento con ácido valproico, dado que se ha descrito deficiencia de carnitina asociada a este fármaco⁽²²⁾ (Tabla 19.2).

Probablemente debido a que el uso de preparados multivitamínicos es universal, no hay descripciones de deficiencias de vitaminas con el uso de DC. Sin embargo, los suplementos vitamínicos habituales pueden contener cantidades insuficientes de selenio y otros elementos traza. Un estudio reciente, realizado a partir de un caso de miocardiopatía por déficit de selenio, describe una incidencia de niveles bajos de selenio en 20% de pacientes en tratamiento con DC, aunque ninguno de ellos presentó signos clínicos ni ecocardiográficos de cardiopatía⁽²⁸⁾.

Efectos sobre el desarrollo

La pérdida de peso aparece de forma frecuente durante el seguimiento de una DC⁽³⁰⁾. Se ha descrito que el 64,4% de pacientes está en un percentil bajo de peso. La posibilidad de retraso del crecimiento con el uso prolongado de la dieta en niños genera lógica preocupación, por lo que debe vigilarse de cerca la evolución pondoestatural de todos los niños tratados con DC. En un estudio a 6 meses, los pacientes se mantuvieron en su percentil de peso y talla⁽²⁶⁾. Sin embargo, hacen falta estudios con periodos de seguimiento más largos para valorar si el crecimiento lineal se mantiene a mayor duración de la DC.

Complicaciones digestivas

Las alteraciones gastrointestinales son también frecuentes. La diarrea es la más común (32,6%). Las náuseas y vómitos (27,9%) se han relacionado con un inicio brusco de la dieta y el grado de cetosis. En mucha menor frecuencia también se ha descrito la constipación (2,3%), atribuible a una escasa ingesta de fibra dietética. Es de destacar que a partir de las 4 semanas un 27,9% de los pacientes sigue con molestias gastrointestinales. La hepatitis en las primeras semanas de tratamiento es una complicación poco frecuente (2,3%). Aunque muy infrecuentemente, hay descritos casos aislados de pancreatitis⁽⁵⁾.

Complicaciones infecciosas

De entre las complicaciones infecciosas, cabe destacar la neumonía lipoidea por aspiración, por su gravedad. Es de destacar que una dieta rica en grasas lentece el vaciado gástrico y, de producirse una crisis comicial, existe un elevado riesgo de broncoaspiración⁽⁵⁾.

Complicaciones cardíacas

Aunque es una rara complicación, hay descritos en la literatura casos de miocardiopatía en relación con déficit de selenio⁽²⁸⁾, normalizándose al suplementar con selenio y parar la dieta. En un estudio reciente realizado en una población de 20 niños con DC, se observaron trastornos del ritmo en forma de prolongación del intervalo QT en 3 de ellos (15%), con una duración media de la dieta de $13 \pm 8,4$ meses. Uno de los pacientes presentó además un cuadro de miocardiopatía dilatada con niveles de selenio normales. Tanto la prolongación del intervalo QT como la miocardiopatía se resolvieron al pararse la dieta⁽²⁹⁾.

Otras complicaciones

Dado que los pacientes en DC están en un estado crónico de acidosis, hay riesgo de desmineralización ósea. Por este motivo se aconseja la suplementación rutinaria con calcio y vitamina D. La osteopenia aparece a más largo plazo en un 14,7% de pacientes. También se ha descrito litiasis renal en un 3,1% de pacientes, por lo que se recomienda aumentar de forma preventiva la ingesta de líquidos, dado que no disminuye la eficacia de la dieta⁽⁵⁾.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

A pesar de no disponer de estudios controlados que nos indiquen que lugar debe ocupar la DC en la terapéutica, conviene recordar que la DC lleva utilizándose desde hace casi un siglo, por lo que el volumen de experiencia acumulado con esta dieta es considerable. Probablemente, la DC tiene menos efectos secundarios que algunos fármacos anticonvulsivantes, y muchos de ellos son tratables y reversibles.

A pesar de que el uso de la DC no ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados y aleatorios, los abundantes estudios no controlados que existen

indican un efecto beneficioso sobre el control de las crisis. De hecho, su eficacia es potencialmente mayor que los anticonvulsivantes convencionales en niños con epilepsia intratable y constituyen una buena alternativa terapéutica en estos casos. De ser eficaz, la DC se prolonga habitualmente durante uno a dos años, procediéndose después a la retirada paulatina de la dieta, sin que exista un protocolo bien establecido para ello. Por otra parte, en un porcentaje importante de casos, el uso de la DC ha permitido la reducción o la supresión de la medicación anticonvulsivante.

La restricción calórica y el control de consumo de líquidos no parece aportar ventajas en la DC. Igualmente, la fase de ayuno inicial en la DC no es un determinante para la eficacia de la dieta y, en cambio, aumenta la frecuencia de efectos secundarios relacionados con la deshidratación. El tipo de lípidos aportados en la dieta puede modificar sustancialmente los efectos sobre el perfil lipídico, aunque también puede afectar su palatabilidad y aceptación.

Durante la instauración de la dieta es muy importante una estrecha vigilancia de la glucemia y del estado de hidratación. Durante el seguimiento debe controlarse la evolución pondoestatural y vigilar la aparición de complicaciones. Es importante además la suplementación con vitaminas y minerales para cubrir las RDA de estos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey EE, Pfeifer HH, Thiele EA. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 4-8.
2. Levy R, Cooper P. Dieta cetogénica para la epilepsia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005. Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>.
3. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 415-20.
4. Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004; 114: 1627-30.
5. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (9): 1116-23.
6. Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it too. *Epilepsia* 2003; 44 (6): 847-51.
7. Kwiterovich PO, Vining EPG, Pyzik P, Skolasky R, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003; 290: 912-20.
8. Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 2005; 46 (2): 272-9.
9. Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K *et al*. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 208-12.
10. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 309-19.
11. Lepper J, Diefenbach S, Kohlschütter A, Voit T. Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 321-7.
12. WexlerID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NRM, Dahl H-H, Berry SA *et al*. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets: studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997; 49 (6): 1655-61.
13. Nordli D. The ketogenic diet. Uses and abuses. *Neurology* 2002; 58(suppl 7): S21-S24.
14. Olpin SE. Implications of impaired ketogenesis in fatty acid oxidations disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 293-308.
15. Vining EPG. Ketogenic diet. Engel J, Pedley TA, (eds.) *En: Epilepsy. A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1339-44.
16. Nordli DR, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ *et al*. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001; 108: 129-33.
17. Kinsman SL, Vining EP, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33(6): 1132-6.
18. Freeman JM. Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet-1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102 (6): 1358-63.
19. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. *The ketogenic diet: A 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively*. *Pediatrics* 2001; 108: 898-905.
20. Cornejo V. Dieta cetogénica en pediatría. En: Sanjurjo P, Baldellou A, (eds.) *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ed. Ergon, 2001: 111-20.
21. Fuehrlein BS, Rutenberg MS, Silver JN, Warren MW, Theraque DW, Duncan GE *et al*. Differential metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fats in ketogenic diets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1641-45.
22. Tallian KB, Nahata MC, Tsao C-Y. Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 349-61.

23. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21: 1097-103.
24. Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsivant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976; 10(5): 536-40.
25. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 1789-91.
26. Couch SC, Schwarzman F, Carroll J, Koenigsberger D, Nordli DR, Deckelbaum RJ *et al.* Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 1999; 99 (12): 1573-5.
27. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001; 42(11): 1455-51.
28. Bergqvist AGC, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: A complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44(4): 618-20.
29. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000; 54(12): 2328-30.
30. Liu Y-MC, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: Growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 707-12.

