

Revisión

Lípidos y aterosclerosis: ¿Causa o efecto? ⁽¹⁾

Alberto Achával (2)

El término hipótesis, derivado de las palabras griegas "hupo" (debajo), y "tithenai" (colocar), ha sido definido como "una presunción utilizada como base para la acción" y como "una afirmación sujeta a verificación o prueba". Durante décadas muchos han presumido que existe una relación causal entre ciertos desórdenes metabólicos de los lípidos plasmáticos y el desarrollo de aterosclerosis precoz o severa. Durante décadas algunos han afirmado que dicha relación existe.

Es oportuno, por lo tanto, examinar el origen, evolución y estado actual de la evidencia que ha sido esgrimida como verificación o prueba de tales presunciones y afirmaciones a las que me referiré de ahora en adelante simplemente como "la hipótesis".

En su forma primitiva, vigente durante muchos años, la hipótesis postulaba que la aterosclerosis es causada por el depósito de grasas sanguíneas sobre el interior de las arterias; un exceso de las primeras explicaría las formas precoces o severas de la enfermedad. Un enunciado moderno de la misma podría ser el siguiente: "La evidencia que la apoya proviene de los resultados concordantes de un gran número de investigaciones genéticas, experimentales, epidemiológicas y de otras en que se trató de modificar la historia natural de la enfermedad por medio de procedimientos terapéuticos. Tales resultados establecen, más allá de toda duda razonable, una relación de causa a efecto entre dichos trastornos metabólicos y la aterosclerosis. Al mismo tiempo, es igualmente claro que los primeros no son la única causa de la enfermedad. La hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, y otras aberraciones pueden también causar-la" (1).

Veamos ahora cómo se originó y cómo evolucionó. Si bien la aterosclerosis se convirtió en un problema médico y social grave recién en el siglo XX, ha de haber afectado al hombre desde épocas remotas. Ruffer estudió las arterias de momias egipcias del período comprendido entre la 18a. y la 27a. dinastías (1600 aC a 500 dC), encontrando con frecuencia calcificaciones de la media y placas ulceradas de la íntima (2). A pesar de ello, no se conocen descripciones de arteriopatías hasta el siglo XVI, cuando Fallopius (1575) describió la "naturaleza ósea" de ciertas arterias. Recién en el siglo XVIII Crell (1740) hizo notar la "naturaleza pul-tácea" de algunas lesiones, que consideró secuelas de inflamaciones purulentas. Poco después Von Haller (1755) las denominó "ateromas", término utilizado en la antigüedad por autores griegos para designar una acumulación de material amorfo semi-sólido (3). No se encuentra en la literatura otros aportes significativos hasta el siglo XIX, cuando se publicaron magistrales descripciones de la patología arterial.

Carl Rokitsansky (1852) opinó que el ateroma era causado por el depósito de sustancias provenientes de la sangre y "en especial fibrina" como consecuencia de "una

(1) *Texto de la conferencia dictada durante la 1ra. Reunión Internacional de Terapéutica y Farmacoterapia Cardiovascular Buenos Aires, 13 al 17 de abril de 1989.*

(2) *Jefe de la Sección de Angiología, Hospital Privado, Naciones Unidas 346. Córdoba 5016, Argentina.*

forma particular de discrasia de naturaleza desconocida" (4). Se puede aceptar éste como el primer enunciado formal de la hipótesis trombogénica de la aterosclerosis. Otros patólogos, y en especial Virchow (1858) se opusieron a este concepto, considerando que la enfermedad era debida a una inflamación primaria de la íntima, a la que llamó "endarteritis chronica deformans sive nodosa" (5). Su discípulo Rindfleisch (1872), elaboró esta teoría e hizo notar claramente la influencia de factores mecánicos que debían ser responsables por la localización de lesiones en convexidades, ramificaciones y bifurcaciones (6). Es probable que los autores citados no hayan separado claramente enfermedades inflamatorias como la aortitis luética de las degenerativas como la esclerosis de Mönckeberg o la aterosclerosis, lo que justificaría tales diferencias de criterio. Recién en 1876 Welch distinguió unas de otras y reconoció la relación entre inflamaciones crónicas de la pared arterial y el desarrollo de aneurismas de la aorta torácica (7). Se atribuye a Marchand el primer enunciado formal, en 1904, de la teoría que explica el desarrollo del ateroma por filtración de lípidos sanguíneos, "en especial colesterol" (8). Así nació la hipótesis que tantas polémicas ha causado hasta nuestros días.

El colesterol no era un extraño para los científicos del siglo XIX, ya que fue cristalizado a partir de cálculos biliares en 1789, e intensivamente estudiado durante las décadas siguientes (9). Pero recién en la segunda década de nuestro siglo tuvieron lugar los geniales experimentos de Anitschkow y Chaladow, quienes produjeron lesiones de la íntima en conejos administrándoles colesterol (10). Es cierto que estos animales padecían una verdadera tesaurismosis de colesterol, con lesiones arteriales en nada parecidas a las humanas. Pero en años siguientes numerosos investigadores han demostrado que la administración intermitente o crónica de cantidades menores de esta grasa, tanto a conejos como a perros y simios, puede producir una enfermedad arterial indistinguible de la humana y con todas las complicaciones (11). Quedó así firmemente asentado el apoyo experimental de la hipótesis que nos ocupa.

La evidencia epidemiológica en favor de la misma se acumuló lentamente al principio, explosivamente después. Davis y col. demostraron en 1937 que el colesterol sérico de pacientes con angina de pecho, era más elevado que el de los controles, mientras que Mo-

rison y col. reconocieron en 1948 una tendencia similar en sobrevivientes de infartos de miocardio (12, 13). La escasa evidencia hasta entonces disponible fue magistralmente resumida por Page en 1954, lectura obligada para quienes estén interesados en la evolución de nuestros conocimientos acerca de enfermedades vasculares (14).

Se debió esperar muchos años antes de contar con datos epidemiológicos incontrovertibles, derivados de estudios prospectivos, de los que citaré los más importantes. El International Atherosclerosis Project permitió cuantificar la extensión de la aterosclerosis aórtica y coronaria en más de 31.000 personas fallecidas en 15 ciudades distribuidas en todo el planeta, e investigar la relación de las mismas con la ingesta de colesterol y de grasas saturadas (15, 16). En 1970 se publicaron los resultados de la observación de 11.000 hombres de 7 países seguidos hasta completar 64.000 años-hombre de control (17). Pero los estudios que mejor documentan la asociación entre la hipercolesteremia y la aterosclerosis son: a) El de Framingham, que siguió 4.374 sujetos durante 30 años (18). b) El National Pooling Project que reunió los datos de los seis estudios prospectivos más importantes llevados a cabo en los Estados Unidos: Albany Civil Servants, Chicago People's Gas Company, Chicago Western Electric Company, Framingham Community, Los Angeles Civil Servants y Minneapolis-Saint Paul Business Men. Los resultados del Pooling Project se empezaron a publicar en 1963 y el informe final data de 1978 (19). c) El Multiple Risk Factor Intervention Study que siguió durante seis años los 356.222 hombres inicialmente considerados candidatos para la faz activa del proyecto (20). Vega y Grundy publicaron en 1987, un excelente comentario sobre los resultados de los estudios citados (21).

De estas y otras investigaciones se puede concluir que el riesgo de padecer aterosclerosis se incrementa proporcionalmente a la concentración de colesterol plasmático a través de un amplio rango de ésta. La relación es lineal pero curvilínea porque el incremento de riesgo es mayor a medida que la concentración de colesterol aumenta. Si el riesgo inherente a una concentración de 200 mg/dl fuera 1, los relacionados con concentraciones de 250 y 300 mg/dl serían 2 y 4 respectivamente.

Es necesario recordar que la interpretación de buena parte de la evidencia clínica.

experimental y epidemiológica acumulada durante la primera mitad del siglo se vio dificultada por la insuficiencia de los conocimientos disponibles acerca del metabolismo intermedio de los lípidos presentes en los fluidos circulantes. Las lipoproteínas fueron fraccionadas e identificadas antes de 1954, pero la difusión de los conocimientos adquiridos por investigadores básicos tuvo lugar más de 10 años después, gracias al magnífico trabajo de sistematización realizado por Fredrickson, Levy y Less en el NIH (22). La nomenclatura propuesta por ellos fue internacionalmente aceptada, haciendo posible que investigadores de los más diversos orígenes hablaran el mismo idioma y pudieran compartir sus experiencias (23).

Durante los 20 años siguientes numerosos estudios básicos y clínicos echaron luz sobre muchos de los misterios del metabolismo normal y patológico de las lipoproteínas y sobre la relación de estas con la pared vascular (24). Entre ellos descuellan los de Goldstein y Brown acerca de los receptores celulares para las lipoproteínas de baja densidad, por los cuales merecieron el Premio Nobel de Medicina en 1985 (25, 26).

¿Cuál debe ser la interpretación de la evidencia epidemiológica, segundo pilar donde se apoya la citada hipótesis? Se puede decir que perturbaciones de las lipoproteínas plasmáticas se encuentran asociadas con la prevalencia y con la severidad de la aterosclerosis de una manera íntima, difícilmente atribuible al azar. Sin embargo, se debe reconocer que una asociación, por estrecha que sea, no establece por sí sola una relación de causa a efecto. Ya que los experimentos realizados en animales no pueden ser libremente extrapolados al ser humano, y ya que no se puede producir a voluntad la enfermedad en este último, fue necesario encontrar otros argumentos para demostrar la validez de la hipótesis, que podían provenir solamente de una eficaz prevención y tratamiento de la aterosclerosis a través del tratamiento dietético y/o farmacológico de las hiperlipoproteinemias.

Entre los primeros estudios de prevención primaria de la aterosclerosis por medio de dietas se puede mencionar: a) El de la Administración de Veteranos de Los Angeles (27). b) El de los hospitales psiquiátricos finlandeses (28). c) El del "Club Anti-Coronario" de Nueva York (29). Sus resultados parecieron establecer una tendencia favorable, pero no fueron definitivos, quizás por el escaso número de sujetos estudia-

dos. En años posteriores siguieron apareciendo resultados similares, pero no llegaron a demostrar fehacientemente, qué manipulaciones pueden prevenir el desarrollo de la enfermedad arterial (30-32).

Mientras tanto, en el National Heart, Lung and Blood Institute se planeaba la investigación que debía despejar toda duda. Fue precedida por un estudio de factibilidad, orientado a demostrar que una muestra significativa de la población podía ser inducida a cambiar sus hábitos alimenticios hasta reducir substancialmente la colesteroemia. Los resultados, publicados en 1988, parecieron favorables: en los mil sujetos estudiados la concentración de colesterol se redujo modesta pero significativamente (33). Sin embargo, el estudio planeado nunca se llevó a cabo, porque el costo, estimado en 1971, oscilaba entre 500 y 1.000 millones de dólares, cifra que hoy sería varias veces mayor (34).

La mayoría de las publicaciones aparecidas entre 1960 y 1975 favorecían la citada hipótesis sin examinar críticamente la evidencia disponible. Pero entre 1975 y 1979 varios autores, de reconocido prestigio, emitieron opiniones adversas (35 - 38). La reacción de los creyentes no se hizo esperar, generándose una polémica que todavía perdura (39 - 41). Tal discrepancia de opiniones hizo aún más necesario llevar a cabo un experimento que fuera universalmente convincente. Para que tal experimento fuere practicable, se debía inducir en el grupo tratado una reducción de la colesteroemia muy superior a la producida por medio de manipulaciones dietéticas. La respuesta obvia era la utilización de alguna droga. Se decidió en contra de las drogas que son absorbidas y ejercen su efecto en la intimidad de los tejidos. Tal decisión fue probablemente influida por la multiplicidad de efectos metabólicos potenciales de las drogas absorbibles, y por sus efectos secundarios indeseables, ya documentados por el Coronary Drug Project, y particularmente por la investigación del clofibrato conducida por la Organización Mundial de la Salud, de resultados tan inesperados como calamitosos (42: a, b, c, d, e, f, 43). Los investigadores de NHLBI se inclinaron por la colestiramina, resina no absorbible que interfiere con el circuito enterohepático de los ácidos biliares, y causa una reducción secundaria del colesterol plasmático. El diseño y la implementación de esta investigación fueron publicados

en 1979 (44). Es de interés notar las condiciones allí especificadas para considerar significativos los resultados: se debía obtener un valor de "p" menor de 0,01 en los tests estadísticos a utilizarse. Los resultados fueron publicados en 1984 (45: I, II). El estudio de 3.806 hombres hipercolesterémicos de mediana edad durante un promedio de 7,4 años, demostró que el grupo tratado sufrió una incidencia acumulativa de infarto no fatal y/o muerte por enfermedad coronaria de 7,0/o versus 8,6/o del grupo control. La diferencia de sólo 1,6/o - 18,6/o de 8,6/o - fue significativamente con una "p" menor de 0,05 en un test estadístico de una cola, que no es el habitual para tales comparaciones. Se ha dicho que si los datos hubieran sido analizados de acuerdo con los criterios especificados al diseñarse el estudio, o de acuerdo con los criterios habituales —"p" menor de 0,05 en un test de dos colas— los resultados hubieran debido ser calificados como insignificantes (46). A pesar de ello, fueron aclamados como la demostración definitiva de la hipótesis. Los presuntos beneficios obtenidos en hombres hipercolesterémicos de mediana edad por medio de la colestiramina fueron extrapolados al otro sexo, a todas las edades, a la prevención primaria por medio de dietas, y lo que es peor, a otras drogas, como sucedió en nuestro país. En medio de tanto entusiasmo se perdió de vista que se debía tratar 200 hombres durante más de siete años con 24 gramos diarios de colestiramina para evitar 3 infartos no fatales o muertes por enfermedad coronaria, sin modificación alguna de la mortalidad global. A favor de la colestiramina se debe decir que, cuando fue eficaz, la reducción en la concentración del colesterol de LDL se asoció con una menor incidencia de enfermedad coronaria; ésta se redujo a la mitad cuando la citada concentración cayó en una tercera parte (45, II).

Desde hace más de dos décadas se sabe que aún lesiones ateroscleróticas avanzadas y complicadas, inducidas en animales, pueden mejorar cuando la hipercolesteremia desaparece, pero ello no constituye una demostración de que lo mismo puede ocurrir en el ser humano (11). Con el fin de demostrar que la aterosclerosis humana mejora, o por lo menos progresa más lentamente con el tratamiento intensivo de las hiperlipoproteinemias, se recurrió a procedimientos angiográficos reiterados. Hasta 1984 la evidencia acumulada por medio

de estos métodos distaba de ser convincente (47). Se publicaron entonces los resultados del estudio de intervención con colestiramina en 116 hombres hipercolesterémicos que fueron sometidos a dos coronariografías con un intervalo medio de cinco años entre una y otra (48). El número de sujetos fue insuficiente, y no se pudo llegar a conclusiones definitivas, pero los resultados sugirieron que el tratamiento retardó la progresión de la enfermedad coronaria. Se pudo reconocer una relación inversa significativa entre la progresión de la enfermedad y el cociente HDL/LDL. Así como en el estudio de las Lipid Research Clinics, los pacientes cuyos lípidos mostraron mayores reducciones, fueron los más beneficiados por el tratamiento (45, 49). Recién en 1987 se publicó una investigación que demostró claramente, por métodos angiográficos, el efecto beneficioso de una combinación de dieta, ácido nicotínico y una resina (colestipol) (50). Conviene recordar que el ácido nicotínico es la única droga que, además de ser eficaz en la prevención secundaria del infarto de miocardio, reduce la mortalidad global (51, 52).

Para considerar los resultados de estudios angiográficos con adecuada perspectiva, se debe tener en cuenta que tales métodos han sido criticados, negándoseles la capacidad de detectar con precisión la evolución de lesiones ateroscleróticas (53). El método de elección para tal fin probablemente sea la ecografía de alta resolución con velocimetría simultánea por Doppler de onda pulsada (duplex scanning), que permite no sólo evaluar el tamaño y la estructura interna de las lesiones, sino también la repercusión hemodinámica.

Ya en 1984 la American Heart Association publicó un documento en el que se citaba —entre otros— el estudio de las Lipid Research Clinics como argumento válido para proponer cambios sustanciales en la dieta de toda la población (54, 45). Fue seguido por la Consensus Conference de 1985 cuyos resultados fueron publicados con el título "Reduciendo el colesterol sanguíneo para prevenir la enfermedad cardíaca" (1). Sus recomendaciones más importantes fueron: 1) Toda persona mayor de dos años debe modificar su dieta. 2) Los sujetos cuyo colesterol plasmático esté comprendido entre los percentilos 75 y 90 para su estrato etario deben ser tratados con dietas. 3) Quienes estén por encima del percentilo 90 deben recibir drogas. 4) Pacientes con enfermedad

arterial establecida deben ser tratados intensivamente, con dietas y drogas, criterio que también podría aplicarse a personas de edad avanzada. No pasó mucho tiempo sin que tales recomendaciones fueran criticadas por calificados autores, quienes argumentaron que la evidencia disponible no las justificaba (55-57). La profesión médica tampoco respondió con entusiasmo, como quedó demostrado en una encuesta conducida por el National Heart, Lung and Blood Institute en 1986: La mitad de los médicos entrevistados no prescribía tratamiento dietético para pacientes cuyas concentraciones de colesterol estaban moderadamente elevadas, y las tres cuartas partes no prescribían drogas para quienes quedaban en categoría de alto riesgo después de ser tratados con dietas.

A fines de 1987 se publicaron los resultados del estudio de Helsinki, en el que se utilizó gemfibrozil para la prevención primaria de la enfermedad coronaria en 4.000 hombres hiperlipidémicos de mediana edad que fueron seguidos durante cinco años. Los infartos de miocardio (letales o no) sumados a las "muertes cardíacas" se redujeron en 34o/o ("p" menor de 0,02 en un test de dos colas). Entre el 3er. y 5to. año la reducción fue del 50o/o, y en el 5to. año, del 66o/o. Tales resultados pueden ser calificados de espectaculares y no han sido igualados hasta ahora (58). Pueden ser atribuidos al efecto de la droga sobre el metabolismo de las lipoproteínas, cuyo resultado fue un descenso en la concentración de triglicéridos y del colesterol de LDL (reducciones de 43 y 10o/o respectivamente) y un incremento de 10o/o en la concentración del colesterol de HDL. La mortalidad total no fue afectada en el grupo tratado, por una mayor incidencia de hemorragias encefálicas, muertes violentas, accidentes y suicidios.

Conviene recordar que lo mismo ocurrió en el grupo tratado con colestiramina en el estudio de las Lipid Research Clinics, lo que debe ser objeto de profunda reflexión (45).

Casi simultáneamente el National Heart, Lung and Blood Institute convocó un panel de expertos cuyas conclusiones fueron dadas a publicidad en octubre de 1987 y publicadas tres meses después (59). Se recomendó lanzar una campaña educativa dirigida tanto al público en general como a los profesionales de la salud, medios masivos de comunicación, organizaciones intermedias y a la industria proveedora de alimentos, con el fin de garantizar que las sugerencias del panel fueran implementadas. Ellas difieren de las del Con-

sensus Conference de 1985 en algunos aspectos (1): a) Están dirigidas a personas mayores de 20 años solamente, esperándose que en el futuro se den normas para los menores de esta edad. b) Se recomienda que toda persona mayor de 20 años debe conocer su concentración de colesterol plasmático. c) No se acepta que dicha concentración pueda aumentar con la edad, ya que los límites fijados para iniciar tratamientos dietéticos o farmacológicos son los mismos para todos los estratos etarios. d) Las decisiones terapéuticas se basan sobre la concentración del colesterol de LDL. e) El tratamiento se hace más estricto en pacientes portadores de aterosclerosis precoz —sintomática o no— o de más de dos factores de riesgo. f) Entre los factores de riesgo se incluye —además de los universalmente aceptados— una historia familiar de enfermedad vascular precoz, el ser varón, la obesidad patológica, y una baja concentración del colesterol de HDL. Se pone mucho énfasis sobre una agresiva corrección de todos los factores de riesgo que puedan ser tratados.

Muy poco tiempo después aparecieron las primeras críticas. En enero de 1988 un editorial de los Mayo Clinic Proceedings, señalaba que (60): 1) Las cifras dadas como límites deseables para el colesterol sérico no están respaldadas por evidencia incontrovertible. 2) La inversión de recursos económicos y de tiempo profesional requeridos por la implementación de las recomendaciones del panel las hace impracticables. Si se considera que personas con un colesterol sérico superior a 240 mg/dl requirieran análisis reiterados y atención médica meticulosa, quedarían incluidos en esta categoría: a) La cuarta parte de la población adulta. b) Un tercio de los hombres y la mitad de las mujeres mayores de 55 años. 3) Existe una significativa variabilidad biológica que pone en duda el significado de determinaciones aisladas.

Conviene enfatizar este aspecto del problema, al que en general se presta poca atención. Aun en laboratorios cuidadosamente controlados el coeficiente de variación oscila entre el 5 y el 10o/o, lo que equivale a decir que los resultados de un mismo sujeto pueden variar de día a día entre 198 mg/dl (sin riesgo) y 242 mg/dl (riesgo elevado). Tal diferencia, que representa una variación en menos y más 10o/o con respecto a una media de 220 mg/dl puede ser debida solamente a factores biológicos (61). Se afirma que sería ilusorio supo-

ner que una sola determinación refleja el valor real, y que serían necesarias cinco de ellas para reducir el coeficiente de variación a menos de 5o/o (62). A la variabilidad biológica se deben añadir los errores cometidos en la medición del colesterol sérico. En 1985 el College of American Pathologists llevó a cabo un estudio en el que participaron —por invitación— 5.000 laboratorios considerados como “de primera línea”. Solamente el 53o/o de ellos proporcionaron resultados dentro de $\pm 5\text{o/o}$ del valor real; el 85o/o estuvo dentro de $\pm 10\text{o/o}$ y el 15o/o de ellos produjo resultados “inaceptables” (62). La situación probablemente empeore antes de mejorar, por la proliferación de instrumentos que estiman el colesterol sanguíneo en sangre capilar utilizando tiras impregnadas

con los reactivos; su precisión no ha sido todavía evaluada en gran escala, pero sospecho que será menor que la de los métodos convencionales. Si a la variabilidad biológica se agregan los errores de medición, es fácil advertir cómo la implementación de las recomendaciones del Expert Panel, que requieren la estratificación de la población adulta en categorías que difieren en pocos miligramos por decilitro, puede llegar a presentar dificultades insalvables. Sospecho que en la Argentina la situación es mucho peor que en los Estados Unidos, sin disponer de evidencia sólida al respecto.

Es conveniente examinar lo que se conoce sobre la realidad de nuestro país a la luz de esta revisión acerca de la relación entre lípidos y enfermedades arteriales. La cardio-

TABLA I
PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO EN UNA POBLACION DE LA PROVINCIA DE CORDOBA Y EN EL AREA RURAL ADYACENTE

FACTORES DE RIESGO	Area Urbana (N 32)	Area Rural (N 98)
I) Tabaquismo (1).....	33o/o	27o/o
II) Obesidad (2).....	52o/o	57o/o
III) Hipertensión (3).....	34o/o	19o/o
IV) Trastornos metabólicos (4)		
A) Colesterol total		
< 200.....	34o/o	38o/o
200 - 240.....	28o/o	22o/o
> 240.....	38o/o	35o/o
B) Colesterol de LDL		
< 130.....	41o/o	36o/o
130 - 160.....	31o/o	24o/o
> 160.....	28o/o	40o/o
C) Colesterol de HDL		
< 30.....	6o/o	1o/o
< 40.....	25o/o	20o/o
D) Triglicéridos		
> 250.....	22o/o	17o/o
E) Glucemia post prandial		
> 180.....	16o/o	11o/o
F) Indice de Aterogénesis (5)		
> 3.1.....	66o/o	62o/o

(1): Más de diez cigarrillos por día
 (2): Indice de masa corporal > 26.7
 (3): P.A. Sistólica > 160 y/o P.A. Diastólica > 90 mmHg
 (4): Las cifras dadas son mg/dl
 (5): Col. Total - Col. HDL/Col. HDL

patía coronaria es la primera causa de muerte en la Argentina, y su prevalencia es una de las más altas del mundo tanto en hombres (604/100.000) como en mujeres (155/100.000). Ello está asociado con una elevada prevalencia de factores de riesgo (63-67). Los estudios citados fueron llevados a cabo solamente en grandes ciudades por lo que creímos oportuno explorar prospectivamente la población de un pequeño centro urbano y de su área rural adyacente situados en la provincia de Córdoba (68). Los resultados, mostrados en la Tabla 1, configuran un panorama realmente ominoso para la población estudiada y deben constituir un estridente llamado de atención, tanto para la profesión médica como para las autoridades sanitarias.

Concluyendo, ¿qué sabemos hoy a ciencia cierta acerca del tema que nos ha ocupado?: 1) Que la evidencia epidemiológica, poderosamente sugestiva eso sí, no puede probar una relación de causa a efecto entre dislipoproteinemias y aterosclerosis. 2) Que la evidencia experimental no puede ser extrapolada al ser humano. 3) Que nadie ha prevenido y mucho menos mejorado la aterosclerosis por medio de manipulaciones dietéticas. 4) Que el efecto beneficioso de drogas absorbibles, documentado hoy solamente para el ácido nicotínico y para el gemfibrozil, ha sido demostrado por experimentos farmacológicos de enorme valor para la terapéutica pero de muy limitado significado para la elucidación de la fisiopatogenia de la enfermedad. 5) Que el efecto beneficioso de drogas no absorbibles (resinas) ha sido discutido, pero constituye la evidencia más sólida que involucra a las dislipoproteinemias en la patogénesis de la aterosclerosis. 6) Que parece haberse documentado una tendencia favorable a la estabilización de las lesiones y quizás a su regresión por medio de combinaciones de drogas absorbibles y no absorbibles, pero los métodos utilizados —arteriografías reiteradas— no ofrecen las garantías necesarias.

Pero es preciso reconocer que al integrar la evidencia disponible surge un conjunto convincente, que no puede ser ignorado. No han de pasar muchos años antes de que las hipótesis cedan su lugar a hechos demostrados. Y entonces, quienes ocupen nuestro lugar quizás sonrían con algo de piedad al pensar en quienes dudaron tanto.

BIBLIOGRAFIA

La extensa bibliografía de esta Revisión no ha sido incluida en la publicación. El lector interesado puede solicitarla por carta, y le será remitida sin cargo.