

## HIPERLIPOPROTEINEMIAS EN LA PRODUCCION DE ATEROSCLEROSIS. FACTORES DE RIESGO: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Antonio Pedraza

Cátedra de Medicina Interna III. Unidad Hospitalaria II. Hospital San Roque. Facultad de Ciencias Médicas. UNC.

Existen evidencias de que las hiperliproteinemias provocan aterosclerosis (ATC). La disminución del 1% del colesterol total representa una disminución del 2% en la mortalidad coronaria<sup>18</sup>, además con un colesterol por debajo de 150 mg/dl se observará infarto cardíaco a los 80 años, pero con cada aumento de 50 mg/dl el infarto aparecerá una década antes. Así con 250 mg/dl aparecerá a los 60 años y con 350 mg/dl, a los 40 años- y la disminución del colesterol total y el incremento del colesterol-HDL (C-HDL) reducen la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria (ECC). Hay "experimentos naturales" -IIa. Guerra Mundial - intervenciones no farmacológicas y estudios con drogas que así lo confirman. El lapso necesario para que se note la disminución de la incidencia de ECC, entre los cambios en los factores de riesgo (FR) y dicha incidencia es de aproximadamente dos años, demostrado en la post-guerra, en que se observó el regreso a las curvas de morbimortalidad preguerra al cabo de ese tiempo. El estudio de Helsinki<sup>12</sup> fue coincidente con esta conclusión.

En la República Argentina la incidencia de hipercolesterolémicos es desconocida; sin embargo en San Miguel de Tucumán, Koch y col<sup>17</sup> destacaron casi 60% de hipercolesterolémicos en una población de 186 trabajadores sanos entre 30 y 60 años de edad y con aproximadamente 50% de hombres y 50% de mujeres. Esto nos da una pauta de la significativa incidencia de la

hipercolesterolemia en nuestro país, lo que sumado a la alta prevalencia de hipertensión arterial -más de 24%, de tabaquismo, más del 39%, sedentarismo, más del 80%, y obesidad, más del 24%-, según el mismo estudio tucumano, explica por qué nuestro país es uno de los que más sufre la ATC coronaria en América. Si a ésto le agregamos la falta de información no sólo a nivel poblacional sino también de médicos alejados de los grandes centros educacionales y la indiferencia oficial para realizar campañas de divulgación a nivel nacional para informar a la población de un país ganadero y de productos lácteos por excelencia, explican las tristes estadísticas que hacen de la ATEROSCLEROSIS: LA ENFERMEDAD DEL SIGLO. Esto hace decir a este autor: El argentino es como el pez, por la boca muere.

### FACTORES DE RIESGO DE LA ATEROSCLEROSIS

Los estudios epidemiológicos sobre la ATC, realizados en los últimos 40 años, especialmente el Estudio del Corazón de Framingham<sup>1</sup>, han demostrado que una serie de estados biológicos y hábitos adquiridos se presentan con mayor frecuencia en individuos que padecen ATC coronaria. Estos rasgos se conocen clásicamente como FACTORES DE RIESGO (FR), y si bien su presencia en individuos determinados no significa necesariamente que vayan a sufrir la afección, sí indica

que aumenta el riesgo de padecerla. La evaluación del riesgo global de padecer ATC tiene valor por que podemos realizar un tratamiento adecuado y un pronóstico de cada caso en particular.

Siguiendo la clasificación clásica de FR los dividiremos en **mayores y menores y modificables y no modificables**.

Los **mayores** son los más importantes y son la dislipemia, el tabaquismo -que además es erradicable- y la HTA a los que actualmente se han agregado el nivel elevado de fibrinógeno, el factor VII de coagulación (proteína dependiente de la vitamina K) y la Lp (a) que actualmente es motivo de investigación. En el presente se considera FR también al fumar pasivo<sup>28</sup>.

Los **menores** son la diabetes, la predisposición familiar, la obesidad, el sedentarismo, la personalidad y el estrés. Los **no modificables** son el sexo, la edad y los antecedentes familiares. Los **modificables** son todos los anteriores, exceptuando la predisposición familiar, el sexo y la edad. Por las características del artículo nos abocaremos a las dislipoproteinemias.

## LIPOPROTEINAS

Son complejas macromoléculas esféricas, compuestas por tres clases principales de lípidos: triglicéridos, colesterol y fosfolípidos. Varían en el contenido relativo de estos lípidos y según el tamaño y contenido proteico. Nueve lipoproteínas, denominadas apolipoproteínas, determinan la estructura y las funciones de las lipoproteínas: Apo A-I, II y IV; Apo B-100 y 48; Apo C-I, II y III, D, E y Apo (a). Las HDL y los quilomicrones contienen: Apo A-I, II y IV, Apo C-I, II y III y Apo E; los quilomicrones contienen además Apo B-48, Apo C-II y III y Apo E; las VLDL Apo A-IV y B-100; Apo C-II, III y Apo E; las LDL Apo B-100. A ellas se suman tres enzimas que estimulan la captación de lípidos por los tejidos y causan el intercambio de lípidos y apolipoproteínas entre las lipoproteínas circulantes<sup>5</sup>.

**Lipoproteína (a) (Lp (a))**: está compuesta por Fosfolípidos, Apo B-100, colesterol y

la lipoproteína (a), esta última sustancia la distingue y confiere características especiales. El parecido entre la Lp (a) y el plasminógeno sugiere que esta molécula es el producto de mutaciones acumulativas del gen codificador del plasminógeno. Esta similitud se utilizó como argumento para explicar la asociación entre las cifras elevadas de Lp (a) y el mecanismo de producción de aterosclerosis coronaria; es probable que en los vasos sanguíneos exista un mecanismo permanente de formación y destrucción de coágulos, que si no se disuelven por completo dejan residuos que se incorporan a la pared vascular engrosándola.

Es posible que la Lp (a) compita con el plasminógeno por la fibrina o bloquee receptores de superficie de las células, impidiendo la destrucción de los coágulos y favoreciendo el depósito de sustancias que estimulan la proliferación celular como una respuesta reparadora. Pese a que la cantidad de plasminógeno circulante es mucho mayor que la de la Lp (a) por la competencia, el hecho de ser repetitivo el fenómeno adquiriría importancia en el retardo de la destrucción del coágulo. Otras hipótesis proponen que la pared del vaso tiene una gran afinidad por las Lp (a), lo que sugiere que a pesar de estar presente en las placas de ateroma también interviene en el proceso de reparación, y así es como entra en la pared de la arterias. Otro mecanismo por el cual la Lp (a) puede entrar a la pared es con los macrófagos. Luego de su oxidación, las lipoproteínas LDL y Lp (a) son ingeridas por los macrófagos que se transforman en células espumosas y liberan factor de crecimiento, éste estimula la proliferación celular y así engrosa la pared del vaso.

## COLESTEROL

Alrededor de 2/3 del colesterol total (CT) se encuentra en el músculo esquelético, tejido adiposo y piel. El restante, metabólicamente más lábil, es intercambiado entre el hígado y la sangre. El colesterol sanguíneo no se encuentra circulando libremente, sino que lo hace transportado por lipoproteínas. El hígado es el órgano que regula esta circulación y

uno de los principales órganos de síntesis de colesterol en el cuerpo. Todo el colesterol deriva, en última instancia, del ACETATO. Tres moléculas del acetato: 3-Hidroxi-, 3-Metil Glutaril y la Coenzima A, se condensan para producir el 3-hidroxi-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) la que por efecto de la enzima HMG-CoA reductasa se transforma en ácido mevalónico. Este último se transforma en colesterol a través de una cascada de reacciones y redistribuciones. En el hígado, el colesterol es parcialmente degradado en ácidos biliares los que ayudan a eliminarlo del organismo solubilizándolo en la bilis, camino principal de excreción.

El colesterol del organismo tiene dos orígenes: el biliar o endógeno, que entra por el intestino por donde se reabsorbe en un 50%, lo que significa un promedio de 800 mg por día y el dietético o exógeno que es introducido al organismo por medio de los alimentos de origen animal, promediando por esta vía 300 mg por día.

Cuando el colesterol llega en cantidad excesiva al hígado se suprime automáticamente la actividad de la HMG-CoA reductasa inhibiendo la síntesis del colesterol. Si por el contrario la cantidad es escasa, se incrementa la actividad de la HMG-CoA reductasa. Cuan-

do este sistema funciona correctamente la cantidad de colesterol en las células hepáticas es óptima.

Las dos lipoproteínas más importantes, desde el punto de vista de la ECC, son las HDL y las LDL - lipoproteínas de alta y baja densidad, respectivamente. A la primera se la conoce como "colesterol bueno" y a la segunda como "colesterol malo". Hoy se acepta a los bajos niveles de C-HDL como poderoso factor de riesgo de ECC<sup>28</sup>.

Las LDL transportan el 70% del colesterol circulante.

Por último diremos que el colesterol NO EXISTE EN EL REINO VEGETAL por lo que es una verdad de Perogrullo la propaganda de aceites vegetales comestibles que indican: NO CONTIENE COLESTEROL". Sería lo mismo decir que un aceite mineral determinado no contiene colesterol... éste solo existe en el reino animal.

## DISLIPEMIA

Consideramos de importancia hacer un breve repaso de la clasificación de la ORGANIZACION DE LA SALUD-OMS-, de las HIPERLIPOPROTEINEMIAS (HLP) del año 1970:

Colesterol Tipo plasmático	Colesterol LDL	Triglicéridos plasmáticos	Anormalidades lipoproteicas
I >	< 0 =	>	>> Quilomicrones
IIa > 0 =	>	=	>> LDL
IIb >	>	>	>> LDL y VLDL
III >	< 0 =	>	>> Quilomicrones remanentes y LDL
IV > 0 =	=	>	>> VLDL
V >	=	>	>> Quilomicrones y VLDL

Referencias: >: aumentado; =: normal; <: bajo; >>: exceso

Esta clasificación no contempla la concentración de colesterol -HDL, que es de fundamental importancia en el desarrollo de la ATC; pese a ésto muchos clínicos la siguen, ya que promueve un acercamiento racional al diagnóstico y tratamiento.

**Niveles de colesterol:** Siguiendo el criterio del National Cholesterol Education Program <sup>6</sup> diremos que puede haber niveles de colesterol: DESEABLE: colesterol = 0 < 199 mg/dl y Colesterol LDL = 0 < 129 mg/dl. ELEVACION LIMITE: Colesterol 200-239 y Colesterol LDL 130-159. ALTO: Colesterol = > 240 y Colesterol LDL = 0 > 160.

### HIPERCOLESTEROLEMIA

Está plenamente demostrado por innumerables estudios epidemiológicos y recomendaciones, que la hipercolesterolemia es un FR mayor para padecer ATC. Así, se ha establecido que el mayor riesgo de ECC está relacionado con el incremento del colesterol plasmático <sup>1</sup>.

El ensayo de Intervención en Múltiples Factores de Riesgo (MRFIT) <sup>26</sup>, realizado en los EE. UU., con 356.222 hombres estudiados con determinación de colesterol sérico, demostró que hubo una fuerte, continua y directa relación entre los niveles séricos de colesterol y muerte por ATC.

También el estudio de los Siete Países <sup>15</sup>, asoció la hipercolesterolemia con el incremento de la ECC. El National Cholesterol Education Program <sup>23</sup> de los EE. UU. estableció pautas para el tratamiento de la hiperlipidemia y el Grupo de Trabajo de la European Atherosclerosis Society <sup>3</sup>, diseñó programas de prevención de la cardiopatía coronaria y tratamiento de las dislipemias, afirmando este último que el colesterol es un FR mayor cuando supera los niveles ideales de hasta 200 mg/dl en sangre.

Por otra parte, se ha demostrado que en hombres hipercolesterolémicos la reducción del 1% del colesterol sérico se asocia a la reducción del 2% del riesgo de ataque cardíaco <sup>18</sup>. Por este motivo se conoce como Regla 2:1 a esta observación.

Si bien la bibliografía es consecuente con el concepto de que la hipercolesterolemia aumenta el riesgo de la aterosclerosis coronaria también sabemos por la práctica diaria que aún con colesterolemias "normales" -por debajo de 200 mg/dl- el riesgo de enfermedad aterosclerótica es menor, pero aún persiste, por cuanto vemos a diario pacientes con ATC coronaria y colesterolemias dentro de los límites llamados ideales. En esto tienen mucho que ver los antecedentes del paciente y en especial la asociación con otros FR. Es por esto que se debe tener especial cuidado al valorar un dato de laboratorio relacionado al perfil lipídico con valores ideales, debiendo éste ser analizado en el contexto del examen clínico cardiovascular completo y de los antecedentes de otros FR. Así, si el paciente tiene una afección aterosclerótica a cualquier nivel de la economía no importará cuan normal sea el perfil lipídico y aún con colesterolemias que se consideren ideales los pacientes deberán ser tratados enérgicamente combatiendo todos los FR modificables e inclusive reducir los valores de colesterol con régimen higiénico dietético y fármacos hipolipemiantes y aumentar en la medida de lo posible el HDL-Colesterol. Más aún, los pacientes con infarto agudo de miocardio, angioplastia coronaria o by-pass coronario deberán ser tratados con hipolipemiantes a la brevedad posible, aunque no se tengan los valores del perfil lipídico actualizados <sup>24</sup>.

En una comunicación epistolar, el Profesor de Medicina Interna, Lance Gould <sup>15</sup>, comenta a este autor: "A pesar que no está claramente definido, hay una susceptibilidad variable para sufrir la ATC coronaria para un nivel dado de exposición a FR y un importante rol causal de la dieta grasa separado del colesterol sérico. Muchas personas con FR son resistentes a la ATC coronaria al margen de los FR y de la dieta grasa, mientras que otros son susceptibles aún a modestos FR. Estos pacientes susceptibles y con niveles ideales de colesterol detienen el progreso y/o re-verten su estenosis arterial coronaria con una más vigorosa reducción del colesterol y/o restricción grasa dietética por debajo de los convencionales rangos "normales", los cuales están asociados a progresión en tales enfermos. Por lo tanto, para

pacientes con enfermedad arterial coronaria nosotros no apuntamos a los niveles "normales" de colesterol sino a la reducción del colesterol total y del LDL, lo más abajo posible de los rangos "normales" e incrementar las HDL lo máximo posible, basado en nuestro juicio, pasadas experiencias y la tolerancia a los efectos secundarios para cada individuo.

En pacientes con dieta estricta solamente o drogas hipolipemiantes solamente, el detenimiento del proceso aterosclerótico o su reversión ocurre en un 85% de ellos, con una disminución del 75% de los eventos clínicos o muerte, infarto de miocardio, by-pass coronario o angioplastia coronaria. Con la combinación de un régimen dietético estricto y reducción del colesterol con fármacos, la regresión o cese de la progresión de la enfermedad y la disminución de los sucesos clínicos ocurre en un 90% en mi práctica actual".

Consideramos estos conceptos suficientemente claros para no insistir en este aspecto fundamental de la ATC coronaria.

### COLESTEROL-HDL

Comenzar con las conclusiones del Framingham Heart Study <sup>1</sup>, el estudio prospectivo más importante y consultado del mundo, que comenzara en 1948 con 740 personas con controles bienales, llegando posteriormente a 5.000 pacientes, de 30 a 60 años de edad, de la población que lleva el nombre del estudio, en Massachusetts, EE. UU., para detectar eventos cardiovasculares, es, no solamente una necesidad bibliográfica, sino un acto de justicia. Precisamente los investigadores de este estudio fueron quienes acuñaron el nombre de FR, denominación dada a los elementos que se encontraban en forma estadísticamente importante, acompañando los eventos cardiovasculares; algunos de los datos aportados por este estudio indican que aquellos pacientes con concentraciones de colesterol-HDL (CHDL) debajo de 35 mg/dl tuvieron una frecuencia de ECC 8 veces mayor que los que tenían una concentración de HDL de 65 mg/dl o más. También se demostró que cuando las HDL estaban por debajo de 40 mg/dl la incidencia de ECC era del 10 al 12 % independientemente de que la cifra del

colesterol total estuviera entre 200 a más de 260 mg/dl. Por el contrario, cuando esta fracción estaba por arriba de 60 mg/dl, el riesgo, también independiente de los valores de CT, era muy bajo: 2 al 4 %. Por otra parte, la fracción de colesterol más importante para predecir el riesgo de ECC, en los dos sexos era, precisamente, el HDL: por cada 5 mg de HDL que superara los 45 mg/dl, el riesgo de esta afección se reducía en un 12,5 %. Es importante resaltar de las conclusiones que la determinación de HDL puede hacerse postprandial.

El Estudio del Corazón de Helsinki <sup>12</sup>, abarcó a más de 4.000 hombres asintomáticos entre 40 y 55 años de edad con dislipoproteinemia, no existiendo diferencias del tipo de dislipidemia y otros FR en los grupos tratados con gemfibrozil o con placebo. En cada grupo el 63% presentaba una dislipidemia tipo IIA (hipercolesterolemia pura: colesterol LHL > 1,77 g/l y TGL > a 1,77 g/l), el 28 % presentaba una dislipidemia tipo IIB (colesterol LDL > a 1,75 g/l y TGL > a 1,77 g/l, y el 9 % presentaba una dislipidemia del tipo IV (hipertrigliceridemia: TGL > a 1,77 g/l y colesterol LDL < a 1,77 g/l.). Este estudio muestra la reducción de la incidencia de eventos coronarios: "una reducción global del 34 % de la mortalidad de origen cardíaco", casi el doble de lo que encontró el Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial <sup>18</sup>, en los pacientes tratados con 1.200 mg de gemfibrozil por día, en relación a los tratados con placebo. Este ensayo demostró por primera vez, en forma clara e indiscutible, que el C-HDL es un factor de protección del riesgo de ATC coronaria importante e independiente.

El Tromso Heart Study <sup>20</sup> indica que una escasa concentración de HDL es un antecedente habitual de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) clínica y favorece la progresión de la aterosclerosis. Otro estudio sobre la importancia del C-HDL es el Donolo Tel-Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study <sup>8</sup> que investigó durante 20 años la significación de las HDL como factor de evaluación del riesgo coronario, mostrando que tanto hombres como mujeres con un HDL

bajo, aún en presencia de un valor de colesterol total normal de 200 mg/dl y sin otro FR, tenían un riesgo de ECC dos a cuatro veces superior a los que tenían HDL elevado.

En febrero de 1992 se realizó en Washington, D.C. un simposium al que se conoce como "Consenso de Washington, HDL-Triglicéridos y ECC"<sup>28</sup>, el cual confirmó al bajo nivel de C-HDL como un causante definitivo de alto riesgo para desarrollar la ECC. Recomienda por otra parte que el colesterol-HDL debe ser determinado toda vez que se solicite un estudio de colesterol total, reconociendo oficialmente una relación causal entre niveles bajos de colesterol, HDL y enfermedad aterosclerótica coronaria. El Consenso de Washington basó sus conclusiones en el análisis de todas las publicaciones relevantes, experimentales, clínicas y epidemiológicas que se tenían hasta ese momento. Se acordó que para el futuro se realizaría en forma rutinaria la determinación del C-HDL además del colesterol total, en ese país.

El profesor Elliot Rapaport (San Francisco, USA) expresó que los niveles de C-HDL inferiores a 35 mg/dl eran indicativos de alto riesgo para desarrollar ECC, y Antonio Gotto (Baylor University, Houston - Texas, USA), uno de los prestigiosos disertantes y co-presidente del XI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, afirmó que todo paciente con dos FR, como HTA y diabetes o con afección coronaria conocida, debería tener un perfil lipídico incluyendo C-HDL, C-LDL y TGL después de un ayuno de 12 a 14 horas.

Estos conceptos están siendo recomendados a los médicos de los EE. UU. y creemos que, obviamente, deberían ser sugeridos a los médicos de la República Argentina.

William P. Castelli, director del Estudio del Corazón de Framingham, recomendó que se calculara la relación CT/C-HDL como indicador de tratamiento farmacológico, afirmando que ésto debería hacerse cuando esa relación estaba por arriba de 4.5.

Hay claras evidencias apoyando el concepto de que los lípidos depositados en las lesiones ateroscleróticas son, en su mayoría,

derivados del C-LDL plasmático y que el término "transporte reverso dl colesterol" es usado para definir el transporte del colesterol desde los tejidos que no lo metabolizan hacia el hígado con su consecuente metabolización<sup>5</sup>. Este transporte reverso del colesterol parece ser el camino más importante para remover el colesterol intercambiable depositado en el tejido extrahepático. Un papel mayor de las partículas de HDL plasmático, como un "saca basura" de colesterol tisular, ha sido entusiastamente aceptado.

La hipótesis de que los niveles altos de C-HDL plasmáticos son protectores contra la ECC fue propuesta inicialmente por Barr y col. en los primeros años de la década del '50, pero fue ignorada hasta su confirmación por el Tromso Heart Study<sup>20</sup> y el Estudio del Corazón de Framingham en 1977<sup>1</sup>, mostrando una relación inversa entre los niveles plasmáticos de C-HDL y la incidencia de ECC. Observaciones similares han sido hechas en 15 estudios experimentales mayores incluyendo ocho países.

Notamos la firmeza de Badimón y col.<sup>5</sup>, de la Escuela de Medicina de Harvard, sobre el valor antiaterogénico del C-HDL, al considerar que se han realizado trabajos científicos con diferentes modelos experimentales sugiriendo y/o corroborando esta hipótesis; p. ej., la administración de HDL al conejo no sólo inhibió el desarrollo sino que también redujo la progresión de la lesión aterosclerótica.

Además del rol de transporte inverso del HDL -dicen- se han propuesto otros mecanismos protectores como: 1) interferencia en la formación de células espumosas-macrófagos cargados de C-LDL en el sub-endotelio y disminución de la citotoxicidad del LDL sobre las células endoteliales; 2) el HDL se asocia con un incremento de prostaciclina -vasodilatador- y la reducción de la agregación plaquetaria; 3) se ha reportado que la apo A-I, la mayor proteína del HDL, estabiliza la prostaciclina sérica y promueve la fibrinólisis; 4) altos niveles de HDL pueden reducir la toma de LDL por parte de las células endoteliales por inhibición competitiva de la ligadura del receptor LDL; 5) se ha demostra-

do que las LDL agregadas son ávidamente captadas por los macrófagos; las HDL y las apo A-I previenen la agregación y por lo tanto reducen la penetración del colesterol y la formación de células espumosas en el sub-endotelio; y 6) pareciera que las HDL inhiben "in vitro" la activación plaquetaria inducida por las LDL vía ciclo fosfatidilinositol. Lo más atractivo de esto, prosiguen, es que las HDL promueven el transporte inverso del colesterol, por lo tanto, en contraste con las lipoproteínas que contienen apo B, las cuales depositan colesterol en las células de la pared arterial, las HDL parecen prevenir y/o remover el colesterol depositado en la pared arterial.

Este grupo de investigadores ha realizado el primer estudio de intervención "in vivo" sobre el efecto beneficioso del HDL en la aterosclerosis. En conclusión, encontraron que las lipoproteínas plasmáticas de alta densidad eran capaces de inducir regresión de las estrías grasas establecidas y lípido infiltrado de la aorta.

### COLESTEROL-LDL

Goldstein y Brown<sup>13,14</sup>, han señalado que un nivel "adecuado" de C-LDL plasmática en el hombre es aquél que permite la función óptima de los receptores para C<sub>2</sub>-LDL y la cesión de colesterol a las células del organismo. En varias células humanas el receptor para C-LDL es capaz de suministrar la cantidad suficiente de colesterol para mantener el crecimiento y la integridad celular cuando existe una concentración C-LDL de  $\pm 2,5$  mg/dl.

En 1984, se confirmaron los hallazgos de varios estudios epidemiológicos previos que indicaban que la reducción del colesterol-LDL (C-LDL) y del CT reducen la morbimortalidad por aterosclerosis<sup>18</sup>. Se concluyó que la reducción del 1% en el nivel de colesterol total, en los enfermos tratados, se traducía en una disminución del 2% en el riesgo de padecer muerte por ECC y/o infarto cardíaco no fatal, equivalente a 19% menos eventos que en los tratados con placebo; por

otro lado disminuyó la incidencia de nuevas ergometrías positivas en un 25%; de angina de pecho en un 20% y de cirugía de by-pass coronario en un 21%. El colesterol LDL disminuyó en 20,3% en los pacientes tratados con colestiramina en relación a los con placebo.

La relación entre mortalidad por CI y niveles de colesterol es continua y curvilínea, sin ningún umbral, incluyendo valores de colesterol menores a 200 mg/dl, haciéndose de mayor riesgo a medida que aumentan los valores del mismo. Esto fue demostrado por el MRFIT<sup>27</sup> con más de 360.000 personas seguidas por 6 años y el Estudio Whitehall<sup>25</sup>, que investigó una población de más de 17.000 funcionarios públicos durante 10 años.

### HIPERTRIGLICERIDEMIA

El consenso de Washington<sup>27</sup> no pudo establecer con claridad si la hipertrigliceridemia aislada debería ser tratada farmacológicamente, aunque se aceptó que si ésta superaba los 500 mg/dl y no disminuía con régimen y actividad física no se debería dudar en tratarla con fibratos o ácido nicotínico para evitar una pancreatitis.

El "Comité Internacional sobre Triglicéridos"<sup>2</sup>, recomienda la medición de los TGT para determinar el riesgo de infarto cardíaco, sugiriendo atención para los valores superiores a 200 mg/dl, fijando como valores moderadamente elevados entre 200 y 400 mg/dl; aconsejando determinar las causas de la anormalidad y estudiar el resto del perfil lipídico; C-LDL y C-HDL, en estos casos. Cuando los TGL están por arriba de los 1000 mg/dl aumenta el riesgo de pancreatitis. El Dr. Gotto en nombre del comité afirma que un desorden mixto en los lípidos, como un índice LDL/HDL > 5 y TGL > a 200 mg/dl justifica la preocupación y el tratamiento médico. Las elevadas concentraciones de triglicéridos influyen fuertemente en las de C-HDL<sup>22</sup>, y aunque el bajo nivel de HDL es aterogénico, la causa principal pueden ser los TGL elevados, lo que habla del potencial aterogénico de esta lipoproteína.

En relación a esta alteración mixta de las lipoproteínas recordemos que el Comité del Consenso de Washington <sup>28</sup> señaló que el gemfibrozil es el único fibrato que ha probado reducir el riesgo de EAC en pacientes con HDL bajos, LDL y TGL elevados. Se concuerda en que el aspecto higiénico (dieta, ejercicio, suspender el tabaco y bajar de peso) debería ser empleado para bajar los TGL y/o aumentar las HDL. En cuanto a los pacientes que tienen un nivel de TGL en el límite con HDL bajas y LDL dentro de los límites deseados NO HAY CONSENSO QUE DEBAN SER TRATADOS CON DROGAS <sup>28</sup>.

#### ¿A QUIENES DEBE DETERMINARSE LAS LIPOPROTEINAS?

Consideramos de gran valor dar las sugerencias de quienes deben determinar sus lipoproteínas, cuáles y cada cuanto tiempo. Se ha indicado <sup>23</sup> que las determinaciones de colesterol se deben hacer desde los 20 años de edad. Hoy se agregan otras pautas <sup>28</sup>, que aconsejan que "Las HDL-colesterol deben ser determinadas en adultos sanos toda vez que se determine el colesterol total". Por otra parte, cuando el colesterol total está elevado o existan otros dos FR se deben determinar los triglicéridos (TGL). Sin embargo, creemos que si con la sencilla fórmula:  $CT - HDL - TGL / 5$ , podemos calcular el colesterol LDL; sería conveniente solicitar los tres elementos de la fórmula con lo que obtenemos el perfil lipídico completo para la práctica clínica, esto es colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos, más aún hoy que los triglicéridos han tomado relevancia en el contexto de la ATC. Cuando haya antecedentes importantes en los niños y adolescentes -2 a 19 años de edad- como familiares con enfermedad coronaria o hipercolesterolemia <sup>1</sup> o en los casos que se desconozcan los familiares <sup>7</sup>, y si el estudio es normal, deberá ser repetido cada 5 años en los adultos normales, aconsejándose seguir un régimen prudente en grasas y carnes rojas, en especial, y ricos en pescados de aguas frías, vegetales, frutas y legumbres y actividad física regular. El clínico tendrá, de esta manera, tres herramientas útiles para evaluar, además, otras enfermedades como hipotiroidismo, síndrome nefrótico, insuficiencia renal,

hepatopatía obstructiva, enfermedad hepato celular, diabetes y diversas entidades autoinmunes <sup>6</sup>.

El estudio PROCAM -prevention Multicenter Munster Trial- <sup>4</sup>, señaló la incidencia de la ECC en 4559 participantes entre los 40 y 64 años de edad por un período de 6 años, demostrando que la hipertrigliceridemia es un poderoso FR coronario adicional, cuando la relación C-LDL : C-HDL fue  $>5.0$  mostraron un marcado alto riesgo de ECC. En sujetos con niveles de C-LDL =  $0 > a 160$  mg/dl, la hipertrigliceridemia (=  $0 > 200$  mg/dl) aumentó la incidencia de ECC en aproximadamente 2,5 veces. Recomendamos por esto, y con propósitos prácticos para el tratamiento y la predicción de riesgo de ECC, la determinación del perfil lipídico completo (C-total, C-HDL, TGL y C-LDL) en vez de C-total y C-LDL solamente.

Siguiendo las recomendaciones del "Heart and Stroke Facts 1992", de la American Heart Association, diremos que los pacientes a quienes se les informó que tienen colesterol superior a 200 mg/dl deben realizarse una segunda determinación entre la primera y la octava semana siguiente para confirmar el resultado inicial. Si la segunda tiene una diferencia menor a 30 mg/dl del primer estudio el resultado será promediado. Si el resultado es superior a 30 mg/dl se repetirá un tercer estudio y los tres resultados promediados. El médico deberá tener garantías de la seriedad científica del laboratorio que determine los valores ya que los errores de técnicas pueden ser múltiples y las consecuencias graves.

Algo que consideramos de importancia y por eso lo destacamos es el problema de la tercera edad y que muchas veces es soslayado en lo referente a la prevención de la ATC. Hoy podemos decir <sup>7</sup> que el C-LDL tiene un valor pronóstico menor en los pacientes mayores de 65 años; sin embargo, sigue siendo un valioso indicador de riesgo en la mayoría de los estudios. La relación entre el C-HDL y la enfermedad coronaria sigue siendo válida para todos los grupos etarios, motivo por el cual su determinación no escapa a las indicaciones generales.

## CAUSAS DE ESTOS FENOTIPOS

Las causas de cada una de estos fenotipos (estructura física, bioquímica y fisiológica integral de un individuo, como fuera determinado por la genética y el medio ambiente), puede ser primaria o secundaria. A menudo hay interacciones entre factores genéticos y del medio ambiente incluyendo dieta y medicación.

**HLP TIPO I:** Indica una HIPERTRIGLICERIDEMIA debido a una HIPERQUILOMICRONEMIA (HQM) SEVERA, secundaria a una deficiencia congénita de la lipoproteína lipasa o su activador la apoproteína apo C-II. La HQM se exacerba con una dieta rica en grasa, pudiendo llegar a tener cifras de TGL, en estos casos, de 2000 a 5000 mg/dl. Cuando esto ocurre el riesgo de pancreatitis aguda, xantomas cutáneos eruptivos y lipemia retinalis, es alto. La HLP tipo I es rara.

**HLP TIPO IIa:** la HIPERCOLESTEROLEMIA se produce a raíz de un incremento en el colesterol-LDL.

**HLP TIPO IIb:** la HIPERCOLESTEROLEMIA se produce a raíz de un incremento en el colesterol-LDL acompañando por un leve a moderado aumento de los TGL, indicando un incremento del colesterol-VLDL. El fenotipo II se puede producir por enfermedades congénitas familiares y poligénicas.

**HLP TIPO III:** A este fenómeno se le llama también DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR y se caracteriza por HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA. Estos pacientes son propensos a padecer xantomas tuberosos y cardiopatía isquémica por ATC coronaria precoz.

**HLP TIPO IV:** En esta HLP hay HIPERTRIGLICERIDEMIA -los TGL en ayunas oscilan entre 250 y 500 mg/dl pudiendo verse concentraciones mayores-, debida a un incremento en VLDL, acompañada de una leve a moderada HIPERCOLESTEROLEMIA pero con LDL normal. Las causas son poligénicas, debido a otras enfermedades o al

régimen alimentario.

**HLP TIPO V:** Este fenotipo se caracteriza por una severa HIPERTRIGLICERIDEMIA, causada por una HIPERQUILOMICRONEMIA y un incremento de VLDL. Estos pacientes tienen, en general, un problema metabólico doble. El primero es una lipólisis defectuosa de las lipoproteínas ricas en TGL. El segundo es una exagerada producción de VLDL - TGL, provocado ésto último, por causas genéticas o ser secundaria a diabetes, obesidad o a un exceso de consumo de alcohol.

## HIPERLIPIDEMIAS GENÉTICAS COMUNES

La sospecha de un defecto metabólico en un paciente con hipercolesterolemia debe estar siempre presente. Las hiperlipidemias genéticas más comunes son: La hipercolesterolemia familiar; la hipercolesterolemia poligénica; la apolipoproteína B-100 defectuosa familiar; la hipertrigliceridemia familiar y la hiperlipidemia combinada familiar.

**Hipercolesterolemia Familiar (HF):** En un caso cada 500 uno de los genes paternos es defectuoso, configurando la HF, dando como resultado un aumento del doble de los valores normales de colesterol-LDL. En un caso cada 1.000.000 de personas los dos genes paternos son anormales trayendo como consecuencia la llamada HF HOMOCIGOTA. En estos casos el valor de colesterol sube a 700 a 1000 mg/dl.

**Hipercolesterolemia Poligénica (HP):** En la mayoría de los casos de hipercolesterolemia severa los factores genéticos contribuyen a la producción de C-LDL elevados, aunque lo son en menor intensidad que en la HF. El nombre de poligénica se debe a que varios defectos diferentes, cada uno menos grave que la HF heterocigota, pueden causar una forma monogénica de hipercolesterolemia moderada.

**Apolipoproteíemia B-100 Defectuosa Familiar:** Un defecto heredado que puede causar hipercolesterolemia moderada es la

Apo B-100 defectuosa familiar, la que no se fija normalmente a los receptores LDL. El defecto se limita a la alteración de las LDL.

**Hipertrigliceridemia Familiar (HTF):** Esta alteración genética se caracteriza por la herencia monogénica de hipertrigliceridemia pura. Se manifiestan en especial en el adulto. Los valores de TGL varían entre 300 a 800 mg/dl y los de colesterol total por debajo de 240 mg/dl.

**Hiperlipidemia Combinada Familiar (HCF):** Esta alteración se caracteriza por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta en una sola familia; al margen del patrón lipoproteico que presenten las HCF parecen tener más riesgo aterogénico coronario. Después de la HP la HCF parece ser la forma más común de hiperlipidemia familiar con una aparición del 1% al 2% de la población americana. Aproximadamente el 10% de los pacientes infartados antes de los 60 proceden de familias con HCF.

**Hipoalfalipoproteinemia Familiar (HAQF):** Se caracteriza por una reducción de las HDL por debajo del percentilo 10 y una herencia autosómica dominante. Esta alteración está presente en el 30% de los pacientes con enfermedad coronaria prematura; el defecto determinante es desconocido<sup>26</sup>.

#### HIPERLIPIDEMIAS SECUNDARIAS (HS)

hay varias entidades que pueden provocar HS: 1) el hipotiroidismo, 2) la diabetes no insulino dependiente, 3) el síndrome nefrótico, 4) la insuficiencia renal crónica, 5) la enfermedad hepática obstructiva y 6) fármacos que incrementan las LDL-colesterol.

#### TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LAS LIPOPROTEINAS

En primer lugar queremos dar énfasis a las recomendaciones de todos los estudiosos del tema referidos al régimen dietético, lograr peso corporal ideal, actividad física regular, supresión total del tabaco y control de los otros FR -hipertensión arterial, diabetes- y en segundo lugar a las recomendaciones que se

deben dar a todos los pacientes con alteraciones de lo lípidos referente al tratamiento farmacológico insistiendo que el mismo debe realizarse de por vida.

Por último este autor considera que de la agresividad puesta de manifiesto por el médico de un paciente dislipémico con aterosclerosis asociada, aún en los casos que el estudio hemodinámico informe "Obstrucciones o ateromatosis no-significativas", ya que ésto se refiere al aspecto anatómico y no a la patología de la arteria, depende el éxito del tratamiento con la posibilidad de la detención e incluso de la regresión del proceso y por otro lado desea remarcar que no importan los valores basales del perfil lipídico del paciente aterosclerótico, así estén éstos dentro de los "normales o ideales" debe ser tratado con fármacos de acuerdo al tipo de alteración que presente. Los bajos niveles de colesterol no están asociados, como se ha supuesto, con efectos nocivos sobre la fluidez de la membrana celular<sup>19</sup>.

Con respecto a la dieta, Connors y col.<sup>9</sup> sostienen que si se reducen los lípidos de la dieta y se mantienen constantes las proteínas, debe aumentarse el contenido de hidratos de carbonos (HC), sugiriendo que los HC sean ingeridos ante todo a través de cereales y legumbres, lo que llevaría a que la sacarosa represente sólo entre el 10 y el 15% de las calorías totales. Los HC escasamente digeribles o no digeribles como la celulosa, la pectina y la lignina, se denominan fibras y se encuentran en los cereales no refinados. Estos HC promueven la saciedad y favorecen el tránsito colónico. Las modificaciones dietéticas, para ser aceptadas, deben ser graduales, disminuyendo en primera instancia el colesterol y los ácidos grasos saturados mediante la eliminación de las yemas de huevo, las carnes rojas y la manteca; en segundo lugar limitar la ingesta de carnes y quesos y en tercer lugar todas las carnes pasan a ser condimentos de las comidas en vez de sus componentes principales. De esta manera se reduce la calidad de ingesta de colesterol a 300, 200 y 100 mg diarios sucesivamente, reduciendo además el contenido calórico en lípidos del 40 al 35, al 25 y al 20% respectivamente.

El National Cholesterol Educative Program<sup>23</sup> recomienda los siguientes valores del C-LDL como base para iniciar el tratamiento farmacológico, si la dieta y demás medidas no fueran suficientes: Paciente con menos de dos FR y sin ATC se debe comenzar con fármacos con niveles  $\geq$  a 190 mg/dl tratando de lograr valores menores a 160 mg/dl. En pacientes con EC y/o con dos o más FR, iniciar fármacos con niveles  $\geq$  a 160 mg/dl y tratando de lograr valores inferiores a 130 mg/dl.

Estos límites son válidos para pacientes con hipercolesterolemia pura o con hiperlipidemia mixta con predominio de hipercolesterolemia. En casos de individuos con hipertrigliceridemia pura o con hiperlipidemia mixta con predominio de TGL, en especial si se acompaña de niveles de C-HDL bajo, y coloca al sujeto en condiciones de alto riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Estos casos son frecuentes en pacientes con obesidad, diabetes o síndrome X. En tales situaciones el Comité Internacional para la Evaluación de la Hipertrigliceridemia como Factor de Riesgo Cardiovascular<sup>28</sup> recomienda iniciar tratamiento farmacológico si la dieta no fuera suficiente cuando los niveles de TGL son  $\geq$  a 200 mg/dl y existe alto riesgo de ECV o de pancreatitis por valores superiores a los 1000 mg/dl. En menores de 20 años el valor recomendado de TGL es de  $<$  140 mg/dl. Estas recomendaciones son válidas aún con C-LDL menores de 160 mg/dl. Se exceptúa la hiperlipoproteinemia primaria por deficiencia familiar de lipoproteinlipasa o de Apo CII (fenotipo I), que es refractaria al tratamiento. Por el momento no existen recomendaciones para el uso de fármacos en las alteraciones no hiperlipémicas como las HDL bajas sin otras alteraciones, Lp (a) con niveles altos, etc.

#### FARMACOS EN LAS DISLIPOPROTEINEMIAS<sup>10</sup>

En la hipercolesterolemia pura o hiperlipidemia mixta con predominio de

hipercolesterolemia. Primer paso: a) Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa -lovastatin, simvastatin-, las que pueden provocar la regresión de la placa. Estos fármacos deben ser monitorizados previa administración y cada 2 meses, aproximadamente, con pruebas funcionales hepáticas. las concentraciones de C-LDL en plasma se reducen en 30 a 42%, disminuyendo además las apolipoproteínas B, con una modesta disminución de los triglicéridos y un ligero incremento en el C-HDL<sup>21</sup>, -Pravastatin-. Este se diferencia de los dos primeros en que es captado en forma selectiva por el hígado, debiéndose esta característica a su propiedad hidrofílica, y en que su poder para reducir los triglicéridos es dos veces superior a los mismos, aunque inferior al Gemfibrozil. b) Resinas secuestrantes de ácidos biliares, las que han demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular y c) Acido nicotínico, con iguales resultados que las resinas en el pronóstico del paciente. El segundo paso es combinar b) con c) o con a). En los casos de hipertrigliceridemia pura o hiperlipidemia mixta con predominio de la hipertrigliceridemia y/o HDL bajo. Primer paso: a) Gemfibrozil ha demostrado impacto favorable sobre la mortalidad cardiovascular -y es el único estudiado a largo plazo- u otros fibratos, b) Acido nicotínico o derivados. Segundo paso: Combinar gemfibrozil con resinas secuestrantes de ácidos biliares.

**No se debe combinar Gemfibrozil con inhibidores de la HMGCO-reductasa por riesgo de rabdomiolisis.**

**Nota:** Lectura recomendada para aquellos interesados en el problema del colesterol, la aterosclerosis y la trombosis: Fuster V, Verstraete M: Thrombosis in Cardiovascular Disorders. WB Saunders Co, Harcourt Brace, Jajanovich Inc. Philadelphia. 1992.

## BIBLIOGRAFIA

1. Anderson K M, Castelli W P, Levy D: Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 257 (16) : 2176-2180, 1977.
2. Assman G, Gotto A M Jr, Paoletti R: The hypertriglyceridemias: Risk and management. The International Committees for the Evaluation of Hypertriglyceridemia as a Vascular Risk Factor. International pannel reports on new evaluation of triglycerides as risk factor for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 68 : 1A - 4A, 1991.
3. Assman G, Lewis B, Mancini M, Paoletti R, Schetter G: Strategies for the prevention of coronary heart disease; a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 8 : 77-88, 1987.
4. Assman G, Schulte G: Triglycerides and atherosclerosis. Result from the Prospective Cardiovascular Munster Study. *Atherosclerosis Rev* 57 : 22-51, 1991.
5. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V : Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol fed Rabbit. *J Clin Invest* 85 : 1234-1241, 1990.
6. Brown M, Goldstein J L : A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*: 34-47, 1986.
7. Brown W V: Lipoproteínas: Qué determinaciones deben efectuarse, cuándo y con qué frecuencia. *Heart disease and Stroke (en Español)*, 1 : 21-28, 1993.
8. Brunner D, Livsits A, Wierbort J, Schwartz S, Meshulan N y col.: 20 years of follow up of the Donolo - Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study-university and multivariety analysis of high density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and other variables. Presented at the 8th International symposium on Atherosclerosis. October 1988.
9. Connor W E, Connor S L: Tratamiento dietético de la hipercolesterolemia familiar. *Arteriosclerosis* 9 (1 Sup): I 91-1105, 1989.
10. Consenso Colombiano en Dislipoproteinemias. Sociedad Latinoamericana de aterosclerosis-Boletín Informativo. 2, N° 3.
11. Fuster V, Verstraete M: Thrombosis in Cardiovascular Disorders. W B Saunders Company. Harcourt brace, Javanovich Inc, Philadelphia, 1992.
12. Frick M H, Elo O, Haapa K, Heinonen O P, Heinsalmi P, y col.: Helsinki Heart Study: Primary Prevention Trial with gemfibrozil in middle-aged men with dislipidemia. *N Engl J Med* 317 (20) : 1237-1245, 1987.
13. Goldstein J L, Brown M S: The low density lipoprotein hypothesis. *Metabolism* 26 : 1257-1275, 1977.
14. Goldstein J L, Brown M S: Insights into the pathogenesis of Atherosclerosis derived from studies of familial hypercholesterolemia. En: Carlsson LA, Pernow B, eds. *Metabolic risk factor in ischemic cardiovascular disease*. Raven Press, New York, 1982, pp 17-34.
15. Gould K L: Comunicación epistolar, 10 de julio de 1993. Division of Cardiology, Positron Diagnostic and Research Center. University of Texas. Health Science Center, Houston, Texas.
17. Koch F, Salerno de Mina M R: Los factores de riesgo coronarios en la población adulta sana de San Miguel de Tucumán. *Rev Arg Cardiol* 60 : 441-447, 1992.
18. Lipids Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial Results: I-II, The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251 : 351-374, 1984.
19. Marenah C B, Lewis B, Hassal D, La Ville A, Cortese C: Hypercholesterolaemia and non-cardiovascular disease: metabolic studies on subjects with low plasma cholesterol concentrations. *Br Med J* 286 : 1603-1606, 1983.
20. Miller N E, Thells D S, Forde O H, Mjos O D: The Tromso Heart study. High-density lipoprotein and coronary heart disease. A prospective case-control study. *Lancet* I: 965-968, 1977.
21. Moncloa F: Worldwide Clinical Experience with Lovastatin/Simvastatin. En: Grundy S M, Bearn A G: *The Role of Cholesterol in Atherosclerosis*. Hanley & Belfus, Inc, Philadelphia, 1987, p 61.
22. Patch J R, Karli J B, Scott L W, Gotto A M Jr: Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 80 : 1449-1453, 1983.
23. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Pannel on

- Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch Intern Med 1488 : 36-69, 1988.
24. Roberts WC: Lipid-lowering therapy after an atherosclerotic event. Am J cardiol 65 : 16F-18F, 1990.
  25. Rose J, Shipley M: Plasma cholesterol concentration and death from coronary heart disease: 10 years result of the Whitehall Study. Br Med J 293 : 306-307, 1986.
  26. Shaefer EJ, Rifkin RD, Genest J: Diagnóstico y tratamiento de los trastornos lipídicos. Cardiovascular Reviews & Reports 8 : 19-21, Ref.: 5, Nov 1987-Resumen publicado por: Atherosclerosis 88 vol 1, Nº 1. Organó de difusión del CARPAT.
  27. Stamler J, Wentworth D, Neaton J D, for the MRFIT Research Group: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous or graded?. Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 256 (20) : 2823-2828, 1986.
  28. Triglyceride, High Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease. National Institute of Health. Consensus Statement. NIH Consensus Development Conference. February 26-28, 1992. Volume 10, Number 2.
  29. Zhu B, Sung Y P, Sievers R S, Isenberg W M, Glantz S A: Passive smoking increases experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. JACC 21 ; 225-232-1993.

podría ser una variedad de hábitos, lo que ha facilitado el aprovechamiento de una amplia gama de alimentos merced a sus desplazamientos y migraciones periódicas a diferentes localidades. Las migraciones de muchas especies de aves consisten en el movimiento masivo masivo más estacional que acontece entre las crónicas y regiones.

Las aves se adaptan a una variedad de dietas. Muchas especies son exclusivamente herbívoras consumiendo en primavera siendo de las las plantas o sus semillas, como las pocas letradas, que no son ingeridas. Otras recurren al néctar, muy importante pero limitado. No obstante, las aves neotónicas no dependen exclusivamente del néctar ya que pueden comer plantas autóctonas pequeñas, las cuales son atraídas por las flores al igual que ellas.<sup>24</sup>

Muchas aves son consumidoras voraces. Las aves que comen herbívoros valen las áreas de presas animales, cuidadosamente seleccionadas. De esta manera ingieren venenos por el momento las miras se convierten en presas de otras aves. Las especies neotónicas o migratorias, como las de la musculatura como los cráneos de grandes murciélagos, higienizando los campos y evitando la propagación de epidemias. Los pájaros pueden acceder a lugares inaccesibles y elevarlos gracias a su capacidad de volar y actuar como freno biológico contra especies que pueden llegar a ser muy verdaderas plagas. Las aves migratorias son sumamente beneficiosas ya que colabo-

ran en la dispersión de las semillas y en la gran proliferación. Pero los pájaros también contribuyen a la expansión de especies vegetales. Las aves que comen ingeridas frutas carnosas, digieren la semilla y quedan en la semilla, la cual es arrojada con las deposiciones y puede germinar. La enorme variedad de medios han capacitado a las aves para encontrar su alimento en los ambientes más diversos. Así, podemos observar como algunas especies exploran la tierra en busca de insectos que se desplazan sobre su superficie. También las hay que escaraban el terreno capturando larvas y huevos que están ocultos en el mismo.<sup>25</sup>

Muchos insectos que se refugian en las infructuosidades de la corteza de los árboles son descubiertos por aves que los pican e introducen al suelo la madera. Asociadas devoran pequeños moluscos, crustáceos e insectos acuáticos. Gran cantidad de aves modifican sus preferencias alimentarias en las distintas estaciones del año al igual que sus exigencias fisiológicas en concordancia con las variaciones de sus funciones metabólicas. Las aves se ven limitadas en su peso corporal por lo cual no pueden manipular muchas reservas en su organismo y por lo tanto su consumo de energía es muy importante. Deben ingerir mucho con una frecuencia elevada. Además, como consecuencia de su dieta variada los órganos del tubo digestivo se modifican no solo estructural sino también funcionalmente. Se observan así cambios morfológicos, morfológicos, estacionales y