

# Los fitosteroles, el colesterol y la prevención de las enfermedades cardiovasculares

I. Plaza

Unidad de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Hospital La Paz. Madrid

## ¿Qué son los fitosteroles?

Los fitosteroles o esteroides vegetales son moléculas de tipo esteroide que abundan en las semillas de leguminosas y que inhiben la absorción de colesterol, por lo que tienen un efecto hipocolesterolemizante conocido desde hace décadas. El más conocido, el beta-sitosterol, se ha utilizado ampliamente como suplemento dietético con esta finalidad en países anglosajones y del norte de Europa<sup>1-18</sup>.

Se han identificado más de 40 fitosteroles. El grupo más común es el de los 4-desmetilesteroles (no tienen grupo metilo en carbono 4), al que pertenecen el beta-sitosterol, que es el más abundante, y le siguen el campesterol y el estigmasterol. Los estanoles son esteroides saturados, es decir, no tienen un doble enlace en el anillo esteroide y se producen por hidrogenación de los esteroides. A veces se emplea el término fitosterol o esteroide vegetal de forma genérica para incluir los esteroides insaturados y los estanoles saturados. El colesterol también es un esteroide, pero está presente exclusivamente en animales y humanos (fig. 1).

En su forma libre, los fitosteroles son insolubles en agua y poco solubles en las grasas. Para aumentar la solubilidad se utilizan en la forma esterificada, que además tiene mayor poder hipolipémico. Para la esterificación se necesitan aceites vegetales. Por ello, las margarinas hechas con aceites de semillas (soja, girasol, maíz, canola, oliva, etc.), constituyen una formulación ideal para la administración de fitosteroles<sup>1-3,9-11,14,18</sup>.

Las dietas vegetarianas contienen aproximadamente 500 mg diarios y la dieta habitual occidental contiene 150-350 mg diarios de fitosteroles, es de-

cir, una cantidad prácticamente igual a la de colesterol. Con estas cantidades de fitosteroles no se producen reducciones apreciables de colesterol porque se precisa al menos 1 g/día e, idealmente, de 1,5 a 3 g/día para conseguir una reducción del 10-14% del cLDL<sup>16-18</sup>.

El papel de la dieta en la prevención cardiovascular está sólidamente asentado en la actualidad y se basa en estudios epidemiológicos y en algunos estudios de intervención dietética, principalmente de modificación de las grasas. Desde hace años se sabe que las poblaciones que consumen dietas ricas en hidratos de carbono y grasas vegetales tienen menor mortalidad cardiovascular que aquellas con una dieta rica en grasas animales y colesterol. También es bien conocido que las personas alimentadas con una dieta vegetariana tienen unas concentraciones más bajas de colesterol y una menor mortalidad por enfermedad coronaria que aquellas no vegetarianas. Existen también estudios dietéticos que han demostrado la reducción del colesterol total y cLDL mediante la sustitución de los alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol por otros ricos en grasas mono y poliinsaturadas<sup>19,20</sup>.

Junto a sus indudables ventajas en la prevención cardiovascular, la dieta prescrita en décadas pasadas tenía algunos inconvenientes, siendo el principal que era poco variada y palatable, por lo que su aceptación dejaba que desear. Desde que la dieta mediterránea comenzó a prescribirse a los enfermos con dislipemias y enfermedades cardiovasculares este problema mejoró sustancialmente, hasta el punto que la American Heart Association ha propuesto recientemente una dieta de este tipo a la población americana argumentando el beneficio potencial en protección cardiovascular que podría obtenerse<sup>21</sup>.

El desarrollo de los conocimientos nutricionales y su aprovechamiento por la industria alimentaria en los últimos años ha mejorado mucho las perspectivas de la dieta saludable, y actualmente puede seguirse una dieta eficaz para la reducción del ries-

## Palabras clave:

Esteroides vegetales. Colesterol. Dieta. Prevención cardiovascular.

Correspondencia: Dr. I. Plaza.  
Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Hospital La Paz.  
Paseo de la Castellana, 265. 28046 Madrid.

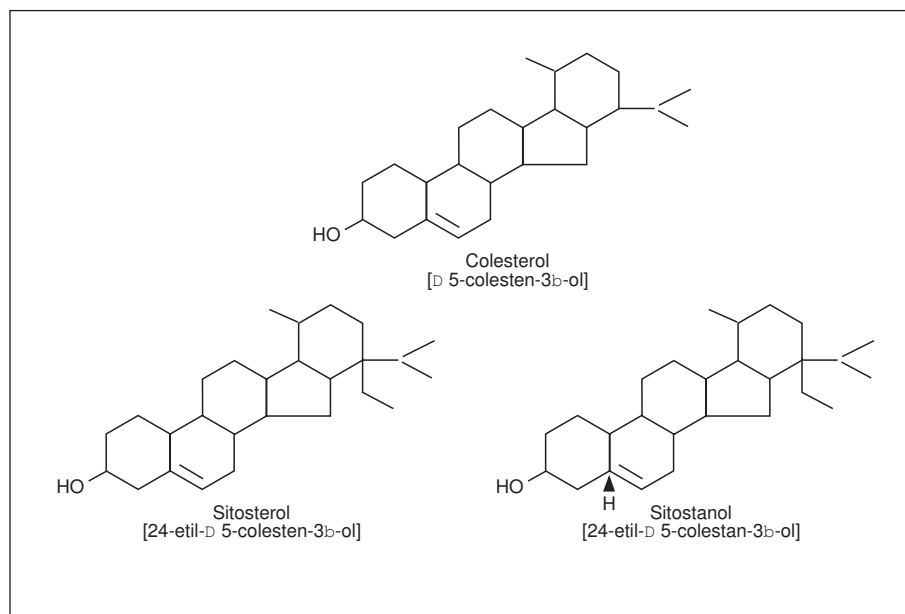


Figura 1. Estructura química de los principales fitosteroles (b-sitosterol y sitostanol). La adición de un grupo de estilo en C-24 en sitosterol y la saturación del doble enlace en el sitostanol determinan que las moléculas sean progresivamente más hidrofóbicas.

go cardiovascular sin privarse del placer de comer. Dentro de los numerosos productos que la industria alimentaria ha promocionado para este fin destacan los ácidos grasos n-3, preparados enriquecidos con fibra soluble, y vitaminas y otros compuestos antioxidantes. Habrá que esperar los resultados de estudios de mortalidad realizados con estos productos para saber si son relevantes desde el punto de vista de la nutrición comunitaria, sobre todo en un país mediterráneo como el nuestro.

Los alimentos funcionales son alimentos que se consumen para mejorar o mantener la buena salud, el bienestar y reducir el riesgo de padecer enfermedades. La condición principal para que un alimento sea considerado funcional es haber demostrado científicamente un efecto favorable sobre la salud. Se trata de productos alimentarios, naturales o elaborados, que se sitúan a medio camino entre los alimentos y los medicamentos (nutracéuticos). En esta categoría es donde deben incluirse los productos dietéticos enriquecidos con fitosteroles, pues el consumo de margarinas enriquecidas con estos compuestos constituye una forma útil para bajar el colesterol de la población y, lo que es más importante, sin necesidad de tomar fármacos y sin modificar las propiedades organolépticas de la dieta.

#### Desarrollo histórico de los fitosteroles como compuestos hipolipemiantes

Los fitosteroles han sido objeto de investigación desde 1950. Basados en los resultados de los estu-

dios realizados, estos productos se han ido modificando para hacerlos más eficientes. Se puede hablar de una etapa inicial, cuando los fitosteroles se administraban a dosis elevadas, en su forma libre, una segunda etapa en la que se administraban también en forma libre, pero con dosis menores, y una tercera etapa, la actual, en la que los fitosteroles se administran en forma esterificada y a dosis pequeñas, mezclados con margarinas u otros productos grasos elaborados.

Tras diversos estudios en animales, Pollak, en 1953, publicó el primer estudio con fitosteroles en varones hipercolesterolémicos, a los que administró 5-7 g diarios de sitosterol, consiguiendo una reducción del 28% del colesterol total<sup>22</sup>. Entre 1952 y 1976 se publicaron más de 100 estudios en los que se comprobaba el efecto hipolipemiente de los fitosteroles. En estos primeros estudios, los fitosteroles se administraron en forma libre, no esterificada, en preparaciones como comprimidos, polvos y suspensión en diversos líquidos. Las cantidades administradas fueron de 10 a 20 g diarios, y la reducción del colesterol conseguida osciló entre el 10 y el 20%. Sin embargo, estos preparados eran difíciles de consumir por su mala palatabilidad<sup>23</sup>.

Estudios posteriores en los que se han utilizado dosis entre 3 y 6 g diarios de fitosteroles demostraron una reducción del 12% del colesterol, similar a la que producía el consumo de 18 g diarios. Estos estudios demostraron que el aumento de dosis de 3 a 6 g diarios no producía un mayor descenso del colesterol. Apoyando lo anterior, se ha demostrado

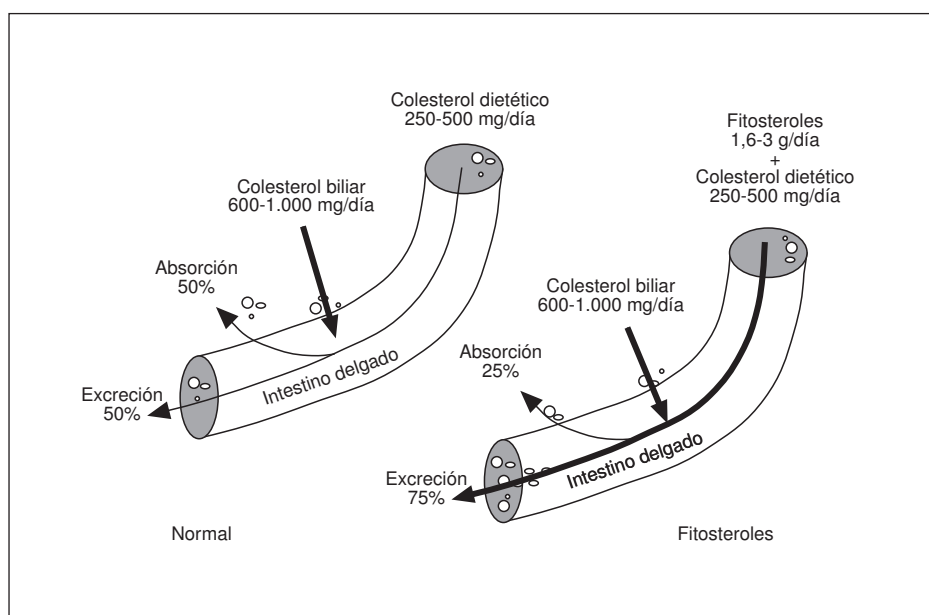


Figura 2. Mecanismo de acción de los fitosteroles.

en estudios metabólicos que 3 g diarios de esteroles reducen un 50% la absorción de colesterol intestinal, y que el aumento a 9 g al día no la reduce adicionalmente<sup>24</sup>.

Algunos estudios, sin embargo, no demostraron una gran eficacia hipolipemiente de los fitosteroles, lo cual se relacionó con la forma cristalina que tienen estos compuestos en su forma libre. El estado cristalino no sería el óptimo para facilitar la incorporación de los fitosteroles a las micelas intestinales, donde ejercen su acción. Por ello, se pensó en la esterificación de estas moléculas, consistente en unirlos a ácidos grasos, lo cual aumenta su solubilidad en las grasas y facilita su incorporación a grasas dietéticas como un buen vehículo para dispersarlos en el intestino delgado. La incorporación a las grasas dietéticas no cambia las propiedades sensoriales de éstas. Por todo lo anterior, parece que el vehículo ideal para llevar los fitosteroles esterificados al intestino delgado es la margarina ligera, elaborada con aceite vegetal<sup>23</sup>.

### Mecanismo de acción de los fitosteroles

Los fitosteroles y el colesterol tienen una estructura similar, siendo igual el anillo esteroide y diferenciándose por la presencia de un grupo metilo (campesterol) o etilo (sitosterol) en el C-24 de la cadena. El estigmasterol tiene una estructura similar a la del sitosterol, pero con un doble enlace más en el C-22<sup>24,25</sup>.

La absorción de los esteroles es mucho menor que la del colesterol y depende de la longitud de la

cadena. Cuanto más larga y más compleja sea la cadena, menor será su absorción. Así, la absorción del campesterol es mayor que la del sitosterol. Éste, que es el más abundante en la naturaleza, se absorbe en una proporción menor del 5%. Los estanoles se absorben aún menos, por debajo del 1%.

Los fitosteroles están presentes en la dieta occidental en cantidades similares a las de colesterol, y su mínima absorción determina que sus concentraciones en sangre sean mucho más bajas que las de colesterol. Los fitosteroles y el colesterol son metabolizados en el intestino grueso por las bacterias, formando coprostanol y coprostanonas. Pero, a diferencia del colesterol, los fitosteroles no son convertidos en ácidos biliares. A pesar de una ingesta relativamente elevada de fitosteroles, su concentración en la sangre es muy baja, 500 a 1.000 veces menor que la de colesterol, y sólo pueden detectarse mediante técnicas muy sensibles de cromatografía; esto se debe a dos razones: su baja absorción intestinal y su más rápida eliminación que el colesterol.

La similitud de las moléculas de los esteroles vegetales y humanos es la causa por la cual, cuando se ingieren en cantidades suficientes, entre 1,5 y 3 g diarios, compiten con el colesterol por la solubilización en las micelas, compuestos polimoleculares encargados del transporte intestinal de lípidos insolubles, teniendo mayor afinidad por éstas que el colesterol humano, con lo que inhiben su absorción. La absorción de colesterol en el intestino se reduce aproximadamente un 50%, afectando tanto al colesterol dietético como al colesterol biliar en su circu-

**Tabla 1. Estudios con fitosteroles en adultos**

Autor y referencia bibliográfica	N.º de casos (edad media, años)	Duración, semanas	Producto en g/día	Cifra inicial de cLDL, mg/dl	Reducción del cLDL, mg/dl (%)
Jones et al <sup>1</sup>	15 (50)	3	Esterol 1,8	166	24 (13)
Jones et al <sup>2</sup>	15 (50)	4	Estanol 1,8	168	15 (8)
Westrate et al <sup>3</sup>	80 (45)	3,5	Estanol 1,9	172	25 (14,5)
			Esterol 3,2	130	17 (13)
			Estanol 2,7	130	16 (12)
Hendriks et al <sup>4</sup>	80 (37)	3,5	Esterol 0,8	118	7,7 (6,5)
			Esterol 1,6	118	10 (8,5)
			Esterol 3,2	118	11,6 (10)
Miettinen et al <sup>5</sup>	51 (50)	52	Estanol 1,8	159	15,8 (10)
			Estanol 2,6	159	22,8 (14)
Hallikainen et al <sup>6</sup>	55 (43)	8	Estanol 2,3	131	18 (13,7)
Nguyen et al <sup>7</sup>	79 (55)	8	Estanol 3,0	154	22 (14,2)
Anderson et al <sup>8</sup>	61 (55)	8	Estanol 2,0	176	21 (12)

**Tabla 2. Estudios con fitosteroles en niños y adolescentes**

Autor y referencia bibliográfica	N (edad, años)	Duración	Producto	Reducción del colesterol total, %	Reducción CLDL, %
Williams et al <sup>26</sup>	19 (2-5)	4 semanas	Estanol éster	12	15
Becker et al <sup>27</sup>	7 (5-11)	3 meses	Sitosterol 6 g/día	17	17
Becker et al <sup>28</sup>	9 (10-15)	3 meses	Sitosterol 6 g/día	17	20
		7 meses	Sitostanol 1,5 g/día	24	29
Gylling et al <sup>29</sup>	15 (12-15)	6 semanas	Estanol éster 3 g/día	11	15

lación enterohepática (fig. 2). Para una mejor comprensión de los complejos mecanismos que intervienen en la absorción intestinal del colesterol y las diversas posibilidades terapéuticas para modularla, son interesantes las recientes revisiones de Ros<sup>9-11</sup> sobre la absorción intestinal de las grasas y el colesterol.

La disminución de la absorción intestinal de colesterol inducida por los fitosteroles promueve dos efectos reguladores hepáticos. El primero es el aumento de la síntesis endógena de colesterol, y el segundo la estimulación de la expresión de receptores de LDL, con el consiguiente aumento de captación del cLDL circulante. El resultado final es un descenso entre el 10-15% del cLDL plasmático.

### Efectos de los fitosteroles sobre los lípidos

#### *Eficacia de los fitosteroles en población adulta*

En la tabla 1 se exponen los resultados de los principales estudios realizados con esteroides y estanoles en la población adulta. En general se ha demostrado un descenso del cLDL de un 10-14% en pacientes con colesterolemia normal o con hipercolesterolemia de diverso grado, sin variar significativamente el cHDL y los triglicéridos.

Un metaanálisis reciente<sup>12</sup> sugiere que la eficacia de los fitosteroles aumenta con la edad. Con dosis

de 2 g diarios, el porcentaje medio de reducción del cLDL en personas entre 50 y 60 años fue del 14%, mientras que entre 30 y 39 años el descenso medio del cLDL fue del 11%. Estos resultados podrían estar influidos por las cifras de colesterol de la población estudiada, que en general aumentan con la edad, y por el escaso número de casos analizados. Otro dato contradictorio con los resultados de este metaanálisis es que los estudios con fitosteroides en niños demuestran la misma eficacia que en adultos<sup>26-29</sup>.

#### *Eficacia de los fitosteroles en niños y adolescentes*

En la tabla 2 se presentan los resultados de los principales estudios realizados con esteroides y estanoles en niños y adolescentes. Los resultados han mostrado que estos productos bajan el cLDL en el mismo rango que en adultos, 10-15%. La respuesta al tratamiento es individual, pero tiende a ser mayor cuanto más elevadas son las cifras de cLDL del niño<sup>26-29</sup>.

#### *Eficacia de los fitosteroles en relación con la composición de la dieta y las cifras de colesterol de la población*

Los fitosteroides son eficaces siempre, sea cual sea la concentración de colesterol de la población<sup>12</sup>, aunque algunos estudios sugieren que, cuanto ma-

yor son las cifras de cLDL mayor es el efecto hipolipemiente<sup>5,30</sup>. De todos modos, los fitosteroles se han empleado en poblaciones de ambos sexos y en todos los rangos de edad, desde niños y adolescentes hasta ancianos, con cifras normales de colesterol o con hipercolesterolemias de diverso grado, en población sana y en enfermos con diabetes y enfermedad cardiovascular, demostrando una eficacia similar.

Se ha descrito que los fitosteroles asociados a una dieta rica en grasas saturadas y colesterol tienden a ser más eficaces, porque impiden la absorción intestinal de una cantidad mayor de colesterol, pero el mayor beneficio clínico se obtiene cuando se asocian a una dieta pobre en grasas saturadas y colesterol, pudiendo conseguir en estas condiciones una reducción del cLDL del 20% aproximadamente<sup>30</sup> y alcanzar los objetivos terapéuticos para esta fracción del colesterol.

#### *Relación entre dosis de esteroides de la dieta y respuesta hipolipemiente*

Un estudio comparó el efecto hipolipemiente de tres dosis diferentes de esteroides, 0,83, 1,61 y 3,24 g diarios, observando un descenso del cLDL del 6,7, 8,5 y 9,9%, respectivamente<sup>4</sup>. Estudios realizados con margarinas bajas en grasas y enriquecidas con esteroides vegetales para que, en condiciones habituales de consumo, 4 rebanadas de pan normal o 2 de pan de molde untadas con la margarina aporten 1,6 g diarios de esteroides, han demostrado un descenso del cLDL del 10%<sup>31</sup>.

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados con esteroides y estanoles, se observa que la relación entre ingesta de fitosteroles y descenso del cLDL es curvilínea. A medida que aumenta la ingesta de fitosteroles desciende más el cLDL, hasta alcanzar una meseta con una aportación aproximada de 2 g diarios. Cuando se tienen en cuenta las variaciones individuales, el efecto hipolipemiente óptimo se obtendría con ingestas diarias de esteroides esterificados entre 1,6 y 3 g diarios. Basándonos en los datos disponibles, las dosis superiores no reducirían más las cifras de cLDL y potencialmente podrían producir más efectos secundarios<sup>17,18</sup> (fig. 3).

El descenso del colesterol total se observa en las primeras semanas de tratamiento, aunque muestra una tendencia a continuar disminuyendo si continúa la ingesta de fitosteroles. Varios estudios han demostrado que la asociación con estatinas produce efectos adicionales beneficiosos. Los fitosteroles bloquean la absorción intestinal y las estatinas inhiben la síntesis hepática de colesterol. Ambos

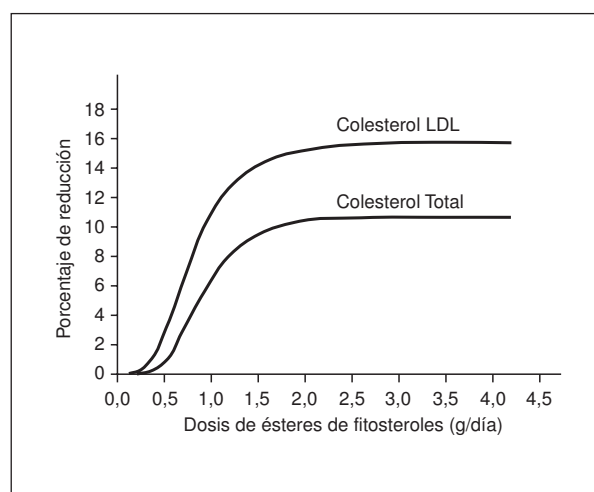


Figura 3. Relación dosis-respuesta entre ingesta de fitosteroles y descenso del colesterol total y cLDL. A partir de unos 2 g diarios de fitosteroles no hay mayor descenso del colesterol.

mecanismos son complementarios en aumentar la actividad del receptor de LDL, por lo que la asociación estatinas-fitoesteroides potencia el descenso del colesterol total y cLDL inducido por cada modalidad terapéutica. Blair et al<sup>32</sup> demostraron que, en pacientes tratados de forma estable con estatinas y que permanecían con concentraciones elevadas de colesterol, la ingesta de margarina enriquecida con sitostanol reducía adicionalmente el colesterol total un 7% y el cLDL un 10%. Gylling et al observaron efectos similares en pacientes diabéticos insulino-dependientes<sup>33</sup> y en mujeres con cardiopatía isquémica<sup>34</sup>. La asociación de estatinas y fitosteroides puede producir un beneficio mayor que aumentar la dosis de uno de ellos, por lo que podría emplearse en pacientes con hipercolesterolemia moderada-severa, resistente a la terapia de primera elección, como han demostrado estudios recientes que han utilizado estanoles asociados a simvastatina<sup>35,36</sup>.

#### *Comparación de los efectos lipídicos de esteroides y estanoles*

En los primeros estudios se administraron ambos compuestos en su forma libre, no empleada en la actualidad, pero demostraron una mayor eficacia de los estanoles que los esteroides en la reducción de la absorción de colesterol<sup>22,23</sup>. Actualmente, tanto los esteroides como los estanoles se administran esterificados. La forma esterificada permite incluirlos en diversos alimentos elaborados de tipo graso, típicamente margarinas. Los últimos estudios efectuados con esta formulación no ponen de manifiesto diferencias entre la eficacia hipocolesteromiantes de esteroides y estanoles. Así, Normen et



al<sup>37</sup> compararon margarinas enriquecidas en fitosteroles y en fitostanoles, ambos en forma esterificada, y aunque la absorción del colesterol se reducía más con los fitosteroles, también aumentaba más la síntesis hepática de colesterol, por lo que el resultado final fue una reducción similar del colesterol total y cLDL de 10-15% con ambos preparados, sin cambios del cHDL o triglicéridos. Resultados similares fueron observados por Jones et al<sup>1,2</sup> y por Weststrate et al<sup>3</sup>.

### Estudios de seguridad con fitosteroles

Aunque los esteroides vegetales se consumen en pequeñas cantidades en la dieta normal, se requieren estudios de seguridad porque el consumo de productos enriquecidos aumenta de 5 a 10 veces las tasas de ingesta. Como cualquier otro alimento funcional, los alimentos enriquecidos en fitosteroles tienen una actividad biológica que debe ser estudiada antes de recomendar y admitir su consumo en nutrición humana.

Desde la década de los cincuenta se han realizado numerosos estudios sobre eficacia y seguridad de los fitosteroles. Se han estudiado, tanto en animales como en humanos, la absorción, distribución, metabolismo, excreción, efectos fisiológicos sobre el organismo y genotoxicidad<sup>1-8,14,26-31,38-40</sup>. Los fitosteroles son potencialmente aterogénicos, como el colesterol, pero este potencial no se manifiesta porque se absorben en cantidades muy pequeñas, menos del 1% el sitostanol y menos del 5% el  $\beta$ -sitosterol. Esta baja absorción de los esteroides es similar tanto en su forma libre como en la esterificada. Asimismo, los esteroides son rápidamente eliminados del organismo. Los órganos donde se depositan los fitosteroles son, principalmente, las glándulas suprarrenales y los ovarios.

Los alimentos ricos en fitosteroles no deben prescribirse a pacientes con sitosterolemia, una enfermedad muy rara, de origen genético, cuya frecuencia se estima en 1 de cada 6 millones de personas y que se caracteriza por una absorción intestinal de esteroides aumentada y una capacidad reducida en eliminarlos por la bilis. En consecuencia, estos pacientes presentan unas cifras plasmáticas muy altas de colesterol y de fitosteroles y son propensos a padecer aterosclerosis prematura<sup>25</sup>. Recientemente se ha localizado el defecto genético de la sitosterolemia en el cromosoma 2p21<sup>41</sup>.

Los estudios realizados en animales y humanos permiten concluir que los fitosteroles no producen alteraciones genéticas ni tienen efectos sobre el sistema reproductor, incluyendo el metabolismo estrogénico. Tampoco se han observado alteraciones fisiológicas de la flora intestinal, de los ácidos bi-

liares, ni en las determinaciones analíticas en sangre y orina.

Un efecto adverso potencial de la administración de fitosteroles es la disminución de la absorción de vitaminas liposolubles. Se ha demostrado en varios estudios que los fitosteroles no afectan de manera significativa las cifras séricas de vitaminas A, D y E, pero sí reducen la concentración de  $\beta$ -caroteno un 8-19% de modo dependiente de la dosis<sup>12,39</sup>. Por ello, al comercializar productos con fitosteroles debe investigarse la concentración óptima que mantenga la reducción de cLDL y minimice la de carotenoides. Este último efecto puede compensarse con una dieta tipo mediterráneo, rica en frutas y verduras. No obstante, deben extremarse las precauciones en poblaciones especialmente sensibles, con metabolismo de la vitamina A subóptimo, como mujeres embarazadas, lactantes y niños pequeños.

El proceso de aprobación para la comercialización de las margarinas enriquecidas en fitosteroles ha sido largo, costando varios años. Tras la realización de los estudios pertinentes, el Comité Científico para la Alimentación de la Comunidad Europea estableció, en abril del año 2000, que las margarinas enriquecidas hasta un nivel máximo de un 8% con fitosteroles libres, equivalentes a un 14% de fitosterol esterificado, eran seguras para el consumo humano. Por último, en julio del 2000 se autorizó la comercialización del producto en la Comunidad Europea<sup>42</sup>. Las grasas elaboradas fortificadas con fitosteroles y fitostanoles también han sido aprobadas por la Food and Drug Administration de los EE.UU.

### Magnitud de las enfermedades cardiovasculares y de los factores de riesgo en la población española

Las enfermedades del aparato circulatorio causan el 40% de las muertes en España. La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres. Ésta y la enfermedad cerebrovascular representan cerca del 60% de la mortalidad cardiovascular total<sup>19</sup>. Es notorio que España tiene una mortalidad coronaria más baja que la de la mayoría de los países occidentales y una mortalidad cerebrovascular intermedia. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad para la cardiopatía isquémica han disminuido en España en los últimos 25 años. Esto es debido tanto a la mejor detección y control de los factores de riesgo como a la mejoría del manejo, indicaciones y resultados de los tratamientos médicos y quirúrgicos de la enfermedad<sup>19</sup>. Sin embargo, las tasas de morbili-

dad de cardiopatía isquémica están aumentando en ambos sexos. El estudio Mónica-Cataluña ha evidenciado en el período 1985-1994 un aumento de la incidencia anual de cardiopatía isquémica del 1,8% en varones y del 2% en mujeres<sup>43</sup>. El descenso de las tasas de mortalidad, por un lado, y el aumento de la incidencia por otro, hace que el número de pacientes con cardiopatía isquémica esté aumentando y que las demandas de atención sanitaria por esta causa sean cada vez mayores en España.

Del mismo modo, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en España es alta, tanto en población adulta como en niños y adolescentes. Estudios elaborados por el Ministerio de Sanidad demuestran que aproximadamente el 25% de la población adulta de ambos sexos es hipertensa, el 7% es diabética y fuman el 45% de los varones y el 27% de las mujeres. Destaca también que la prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta. Alrededor del 50% de la población adulta de ambos sexos tiene cifras de colesterol por encima de 200 mg/dl y el 20% superior a 250 mg/dl<sup>19</sup>.

Es bien sabido que la colesterolemia se encuentra influida por determinantes genéticos y ambientales, en especial la ingestión de grasas saturadas y, en menor medida, de colesterol. La dieta de los españoles ha experimentado cambios asociados al desarrollo económico, en particular cierto alejamiento del patrón mediterráneo, considerado saludable. Desde el año 1964-1965, en que España tenía un patrón muy próximo al de la dieta mediterránea, hasta 1990-1991, ha habido un aumento del porcentaje de energía aportado por las grasas, del 32% en 1964-1965 al 42% en 1990-1991, fundamentalmente en detrimento de los hidratos de carbono, los cuales han pasado de proporcionar el 53% de las calorías totales al 42%<sup>44</sup>.

La asociación de factores de riesgo y la potencia de los mismos aumenta la probabilidad de padecer cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares y de que éstas aparezcan más precozmente. La valoración del riesgo global individual y de la población es el mejor método para decidir el tratamiento de los factores de riesgo y es el que se ha tenido en cuenta en el Documento Español del Colesterol<sup>19</sup>. Por la menor mortalidad de la población española, el tratamiento farmacológico se restringe en prevención primaria en comparación con otros documentos, como el de las Sociedades Europeas<sup>45</sup> y el NCEP de los EE.UU.<sup>46</sup>, especialmente en niños, adolescentes, adultos jóvenes y mujeres premenopáusicas. Esto abre un campo a los fitostero-

les, que podrían indicarse a personas hipercolesterolémicas incluidas en este amplio segmento de población.

### **Prevención secundaria: papel de los fitosteroles**

En este grupo se incluyen los pacientes con manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico, con un riesgo muy alto de recidiva de su enfermedad (el 50% de los supervivientes de un infarto agudo de miocardio mueren en los 10 años siguientes al acontecimiento y el 80% de estas muertes se producen por reinfarto).

Los grandes estudios clínicos con estatinas en pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía isquémica han demostrado que la reducción del cLDL disminuye la tasa de aparición de acontecimientos cardiovasculares, lo que se traduce en una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares, una reducción de la mortalidad total y una prolongación de la vida. Por ello, el tratamiento farmacológico de primera elección en estos pacientes son las estatinas<sup>47-49</sup>.

Los estudios clínicos realizados con dieta en prevención secundaria han demostrado que la reducción del cLDL tiene los mismos efectos beneficiosos que el logrado con estatinas. Algunas dietas, como las utilizadas en los estudios de Lyon<sup>50</sup> y GISSI-P<sup>51</sup>, ricas en ácidos grasos n-3 y ácido oleico, han reducido más la mortalidad cardiovascular y total que las dietas con menor contenido en grasa total empleadas en otros estudios, lo cual señala la importancia del tipo de grasa y no sólo de la cantidad de la misma, en la prevención cardiovascular<sup>50-55</sup> (tabla 3). Por otra parte, los estudios arteriográficos de regresión de la aterosclerosis, como el Estudio de Leiden<sup>56</sup> y el *Lifestyle Heart Trial*<sup>57</sup>, en los que se emplearon dietas casi vegetarianas con limitación importante de la grasa total y del colesterol, demostraron que las modificaciones de la dieta y estilo de vida se relacionaban de forma directa con la evolución angiográfica de las lesiones ateroscleróticas.

Las evidencias citadas han convencido a los cardiólogos y en general a todos los médicos españoles de la necesidad de reducir las cifras de colesterol en prevención secundaria, como reflejan las encuestas de la Sociedad Española de Cardiología<sup>58</sup>. Una dieta adecuada es el primer tratamiento de la hipercolesterolemia y debe mantenerse siempre, se asocie o no posteriormente un tratamiento farmacológico.

En prevención secundaria existe un amplio consenso en recomendar el tratamiento enérgico del

**Tabla 3. Estudios con dieta en prevención secundaria**

Estudio y referencia bibliográfica	Tipo de dieta	Morbimortalidad por cardiopatía isquémica, % de reducción	Mortalidad total, % de reducción
Lyon Heart Study <sup>50</sup>	Enriquecida en ácidos grasos n-3	72	56
GISSI-P <sup>51</sup>	Enriquecida en ácidos grasos n-3	30	20
DART <sup>52</sup>	Pobre en grasas, rica en fibra y ácidos grasos n-3	16	29
Oslo Heart Study <sup>53</sup>	Pobre en grasas	35	17
Singh et al <sup>54</sup>	Pobre en grasas	41	45
Dayton et al <sup>55</sup>	Enriquecida en ácidos grasos monoinsaturados	37	4

cLDL elevado ya desde la fase aguda del acontecimiento coronario y con el objetivo de reducirlo a cifras iguales o inferiores a 100 mg/dl<sup>19</sup>. La mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica y cLDL  $\geq 130$  mg/dl necesitarán fármacos, casi siempre estatinas, para conseguir este objetivo. Para aquellos pacientes que no consiguen el objetivo de cLDL con monoterapia, una opción alternativa es añadir otro fármaco hipolipemiante. Las resinas de intercambio aniónico, por ejemplo, potencian el efecto de las estatinas, de manera que muchos pacientes pueden conseguir el objetivo terapéutico; sin embargo, las resinas se toleran mal y muchos pacientes abandonan el tratamiento. Un segundo producto a añadir a las estatinas y con mejor tolerancia que las resinas podrían ser los fitosteroles. El empleo conjunto de estatinas y fitosteroles podría aumentar sustancialmente el porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica que consiguen el objetivo terapéutico de cLDL. Esta combinación es atractiva porque, como ya se ha comentado, las estatinas y los fitosteroles actúan de forma complementaria en la reducción del cLDL<sup>32-36</sup>.

Un grupo numeroso de pacientes con cardiopatía isquémica cursa con cifras de cLDL de 100-130 mg/dl. El iniciar o no tratamiento con estatinas en estos casos es un tema controvertido, pues en esta situación unos estudios clínicos han demostrado beneficio clínico<sup>47,49,59,60</sup> y otros no<sup>48</sup>. El tratamiento dietético está indicado en aquellos pacientes sin otros factores de riesgo, mientras que se aconseja dieta más fármacos cuando existen factores de riesgo asociados<sup>19</sup>. Una solución fácil podría ser intensificar al máximo las medidas dietéticas y emplear de manera complementaria los fitosteroles, con lo que muchos pacientes de este grupo podrían conseguir el objetivo terapéutico.

### Prevención primaria: papel de los fitosteroles

#### *Población de alto riesgo*

La población de alto riesgo se define, de forma cualitativa, como adultos de ambos sexos con dos o más factores de riesgo, además del cLDL alto, y de

forma cuantitativa, como los pacientes con un riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica superior al 20% en los próximos 10 años<sup>19</sup>. Estos individuos deben tratarse cuando hay un cLDL  $> 160$  mg/dl, teniendo como objetivo terapéutico un cLDL  $< 130$  mg/dl. En presencia de hiperlipidemia familiar o diabetes mellitus tipo 2, se podría indicar el tratamiento farmacológico con un cLDL  $> 130$  mg/dl.

La mayoría de los pacientes de alto riesgo necesitan tratamiento farmacológico para conseguir el objetivo terapéutico. El tratamiento de primera elección son las estatinas, que consiguen un buen control en muchos pacientes. Aquellos que no consigan el objetivo de cLDL  $< 130$  mg/dl con estatinas en monoterapia serían buenos candidatos para la adición de fitosteroles<sup>32-36,61,62</sup>. En prevención primaria hay muchos médicos que se resisten a tratar la hipercolesterolemia y muchos más a indicar dosis elevadas de fármacos. En estos casos, una alternativa razonable para conseguir los objetivos terapéuticos podría ser la combinación estatinas-fitosteroles.

#### *Poblaciones de riesgo moderado y bajo*

De forma cualitativa, la población de riesgo moderado se define como aquella que tiene un factor de riesgo además del cLDL alto, o de forma cuantitativa, como aquellas personas que tienen un riesgo cardiovascular menor del 20% en los próximos 10 años, pero que sí lo tienen proyectando su perfil actual a cuando tengan 60 años. La población de riesgo bajo incluye a los varones adultos menores de 35 años y a las mujeres premenopáusicas<sup>19</sup>.

En estos grupos no se considera indicado en general, el tratamiento con fármacos, sólo en casos específicos y cuando hay un cLDL  $\geq 190$  o 220 mg/dl, respectivamente<sup>19</sup>. En cambio, se propone la intensificación de las medidas dietéticas y de estilo de vida, entre las que se incluyen la dieta mediterránea. La justificación de esta menor agresividad terapéutica es la ya mencionada baja mortalidad por cardiopatía isquémica de la población española, varias veces menor que la existente en los EE.UU. y países del centro y norte de Europa. Se



trata de grupos de población de riesgo moderado o bajo dentro de una población, la española, de riesgo que ya de por sí es bajo.

Una solución para esta población que no ha conseguido normalizar sus cifras de colesterol consumiendo los alimentos naturales de la dieta mediterránea podría ser el empleo de alimentos funcionales enriquecidos con fitosteroles. La combinación de las medidas higienicodietéticas intensas con los fitosteroles podría conseguir una reducción del cLDL en torno al 20%.

#### *Población especial: niños y adolescentes*

Los niños y adolescentes podrían incluirse como un grupo especial dentro de la población de bajo riesgo. El Informe sobre el Colesterol en Niños y Adolescentes Españoles<sup>63</sup> puso de manifiesto unas cifras indeseablemente elevadas de colesterol en nuestra población, que aumentaron significativamente durante la década de los ochenta. Un estudio de epidemiología comparada en niños españoles, norteamericanos y japoneses, que investiga la interacción entre la dieta y la genética, ha demostrado que la elevación reciente de las cifras de colesterol de nuestra población se debe al aumento del consumo de grasas saturadas, siguiendo bien las predicciones de la ecuación de Hegsted<sup>64</sup>.

Por tanto, el tratamiento inicial en esta población es la dieta. El tratamiento farmacológico en niños y adolescentes sólo está indicado cuando persisten elevaciones importantes del cLDL tras 6-12 meses de dieta, que suelen ser debidas a hipercolesterolemia familiar. Hay pocos estudios de tratamiento farmacológico a largo plazo en niños<sup>65</sup>. La mayoría de ellos se han hecho con resinas, que son el fármaco de elección por su seguridad a largo plazo, si bien su tolerancia deja que desear<sup>63,65</sup>.

Los estudios con fitosteroles han demostrado que se puede reducir la colesterolemia de forma segura y eficaz, por lo que los productos que los contienen son atractivos para el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños, en los cuales son esenciales la buena tolerancia, seguridad y ausencia de interferencia con el crecimiento y desarrollo normales.

#### **Bibliografía**

1. Jones PHJ, Howell T, MacDougall DE, Feng JY, Parsons W. Short-term administration of tall oil phytosterols improves plasma lipid profiles in subjects with different cholesterol levels. *Metabolism* 1998; 47: 751-756.
2. Jones PHJ, Ntanos, FY, Racini-Sarjaz MR, Vanstone CA. Cholesterol lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1144-1150.
3. Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentration in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 334-343.
4. Hendriks HFJ, Weststrate JA van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 319-327.
5. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolaemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308-1312.
6. Hallikainen MA, Uusitupa MI. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 403-410.
7. Nguyen TT. The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. *J Nutr* 1999; 129: 2109-2112.
8. Anderson A, Karlstrom B, Mohsen R, Vessby B. Cholesterol-lowering effects of a stanol ester-containing low fat margarine used in conjunction with a strict lipid-lowering diet. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl S): 80-90.
9. Ros E. Digestión y absorción de las grasas. Posibilidades de modulación dietética y farmacológica. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 337-348.
10. 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): 20-26.
11. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2000; 151: 357-379.
12. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320: 861-864.
13. Gylling H, Miettinen TA. The effect of cholesterol absorption inhibition on low density lipoprotein cholesterol level. *Atherosclerosis* 1995; 117: 305-308.
14. Miettinen TA, Vuoristo M, Nissinen M, Järvinen HJ, Gylling H. Serum, biliary, and fecal cholesterol and plant sterols in colectomized patients before and during consumption of stanol ester margarine. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1095-1102.
15. Best MM, Duncan CH, Van Loon EJ, Wathen JD. Lowering of serum cholesterol by the administration of a plant sterol. *Circulation* 1954; 10: 201-206.
16. Lees AM, Mok HYI, Lees RS, McCluskey MA, Grundy SM. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis* 1977; 28: 325-338.
17. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000; 130: 767-776.
18. Wester I. Dose responsiveness to plant stanol esters. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl S): 104-108.
19. Plaza I, Villar F, Mata P, Pérez Jiménez F, Máiquez A, Casasnovas JA et al. Control de la colesterolemia en España. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 815-837.
20. Pérez Jiménez F, Garcés C, López Miranda J, de Oya M. La dieta mediterránea como modelo nutricional para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. En: Plaza I, editor. *Cardiología preventiva*. Barcelona: ed. Doyma, 2000; 179-195.
21. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, Jeor S, Bazzarre TL. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 102: 1821-1822.
22. Pollak Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953; 7: 702-706.
23. Cater NB. Historical and scientific basis for the development of plant stanol ester foods as cholesterol-lowering agents. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl S): 36-44.
24. Heinemann T, Kullak-Ublick A, Pietruck B, von Bergmann K. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40 (Supl 1): 59-63.
25. Glueck CJ, Speirs J, Tracy T, Streicher P, Illig E, Vandegrift J. Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism* 1991; 40: 842-848.

26. Williams CL, Bollella M, Strobino BA, Boccia L, Campanaro L. Lipid-lowering effects of a plant stanol ester spread in young children. *Eur Heart J* 1999; 20 (Supl S): 96-103.
27. Becker M, Staab D, Von Bergmann K. Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: effect of sitosterol and bezafibrate. *Pediatrics* 1992; 89: 138-142.
28. Becker M, Stabb D, von Bergmann K. Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *J Pediatr* 1993; 122: 292-296.
29. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA. Sitosterol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1995; 36: 1807-1812.
30. Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fat intake. *Metabolism* 1999; 48: 575-580.
31. Weststrate JA, Ayesch R, Bauer-Planck C, Drewitt PN. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 4. Faecal concentrations of bile acids and neutral sterols in healthy normolipidemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol-ester margarine. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 1063-1071.
32. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 46-52.
33. Gylling H, Miettinen TA. Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 773-780.
34. Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Circulation* 1997; 96: 4226-4231.
35. Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 500-506.
36. Miettinen TA, Strandberg TE, Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients: relation to basal serum cholestanol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1340-1346.
37. Normen L, Dutta P, Lia A, Anderson H. Soy sterol esters and beta-sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 908-913.
38. Plat J, Mensink RP. Vegetable oil versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 2000; 148: 101-112.
39. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MJ. Effects of low-fat stanol ester enriched margarine on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 966-969.
40. Hepburn PA, Horner SA, Smith M. Safety evaluation of phytosterol esters. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters, a novel functional food. *Food Chem Toxicol* 1999; 37: 521-532.
41. Patel SB, Salen G, Hidaka H, Kwiterovich PO, Stalenhoef AF, Miettinen TA et al. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *J Clin Invest* 1998; 102: 1041-1044.
42. Commission Decision on authorising the placing on the market of yellow fat spreads with added phytosterol esters as a novel food or novel food ingredient under regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council. *Official Journal of the European Communities*. C (2000) 2121: L200/59-60.
43. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokoski E, Amouyel P et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
44. Mata P, de Oya M, Pérez-Jiménez F, Ros E. Dieta y enfermedades cardiovasculares. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler* 1994; 6: 43-61.
45. Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
46. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
47. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
48. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
49. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
50. 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: 779-785.
51. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
52. Burr ML, Fehily M, Gilbert JF, Rogers S, Holliday MR, Sweetnam PM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
53. Leren P. The Oslo Heart Study. Eleven years report. *Circulation* 1970; 42: 935-942.
54. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Bolaki L, Singh R. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992; 304: 1015-1019.
55. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Dixon WS, Tomiyasu U. A controlled clinical trial of a diet high in monounsaturated fat in preventing complication of atherosclerosis. *Circulation* 1969; (Supl 2): 39-40.
56. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, Reiber JHC, Bruschke AVG, Buis B et al. Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 805-811.
57. Ornish D, Brown SE, Scherwitz L, Billings J, Armstrong W, Ports T et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990; 336: 129-133.
58. Plaza I, Gómez Guindal JA. Cambio de actitud de los cardiólogos españoles respecto al tratamiento hipolipemiente en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. *Clin Invest Arterioscler* 1999; 11: 8-15.
59. The Post CABG Trials Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
60. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven J, Schwartz L, Title LM et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
61. Grudy SM. Stanol esters as a dietary adjunct to cholesterol-lowering therapies. *Eur Heart J* 1999; 1 (Supl S): 132-138.
62. Neil HAW, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001; 156: 329-337.
63. Plaza I, y Grupo de Expertos de las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes Españoles. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 567-585.
64. Couch SC, Cross AT, Kida K, Ros E, Plaza I, Shea S, Deckelbaum RD. Rapid westernization of children's blood cholesterol in 3 countries: evidence for nutrient-gene interactions? *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (Supl): 1266-1274.
65. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89: 525-584.