

Fitoesteroles y fitoestanoles

*Su papel en la prevención
cardiovascular*

Desde hace años se sabe que cuando los fitoesteroles y sus formas reducidas, los fitoestanoles (ambos esteroles de origen vegetal y de estructura muy similar a la del colesterol), son ingeridos en el rango de 1-3 g/día, producen una disminución del colesterol total plasmático y del cLDL, sin modificar los niveles del cHDL. Por este motivo, se los considera importantes aliados en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, y su consumo está indicado para individuos con hipercolesterolemias leves o moderadas.

La arteriosclerosis y la principal complicación clínica que presenta, la cardiopatía isquémica, constituyen la primera causa de mortalidad en el mundo occidental. En su etiología están implicados diversos factores de riesgo, principalmente la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaco, la obesidad, la diabetes y los factores genéticos. Algunos factores de riesgo no son modificables, pero otros, como la hipercolesterolemia, la obesidad o el tabaco, se pueden modificar en función de los estilos de vida.

Las evidencias epidemiológicas han confirmado completamente la teoría lipídica de la arteriosclerosis. En general, los estudios muestran que las poblaciones con una ingesta más elevada de grasas de origen animal presentan unos niveles de colesterol más elevados y una morbilidad y mortalidad cardiovascular superior que las que presentan un consumo más bajo de grasas animales, que tienen, por tanto, niveles inferiores de colesterolemia.

Asimismo, se ha demostrado que la incidencia de cardiopatía isquémica está relacionada de manera directa con la colesterolemia, de manera que la relación en-

M. TRÁNSITO LÓPEZ LUENGO

FARMACÉUTICA.



tre el riesgo de sufrir un episodio coronario y la concentración de colesterol total es curvilínea y continua. Pero, además, la asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, fundamentalmente el tabaco, la hipertensión y/o la diabetes mellitus, hacen que este riesgo aumente exponencialmente.

También es cierto que el colesterol sérico es un factor de riesgo de otras enfermedades cardiovasculares importantes, tales como el accidente vascular cerebral o la enfermedad vascular periférica.

Ante las implicaciones que presentan los niveles de colesterol elevados, se recomienda la puesta en marcha de algunas medidas orientadas a reducirlos, medidas destinadas tanto a la población general como a los individuos de alto riesgo.

Las acciones van desde el seguimiento de un plan dietético orientado a una menor ingesta de colesterol asociada a una mayor actividad física, en el caso de las hipercolesterolemias moderadas (de 200 mg/dl hasta 240 mg/dl), hasta tratamientos más agresivos en el caso de hipercolesterolemias graves (en torno a los 240 mg/dl), que están orientados a inhibir, mediante medicamentos, la síntesis endógena de colesterol (mediante la administración de estatinas) y a disminuir su absorción en el tracto digestivo (resinas que atrapan colesterol).

Dentro de los componentes vegetales que pueden actuar como aliados en el control del colesterol plasmático están los fitoesteroles y los fitoestanoles. Para comprender por qué estos lípidos de origen vegetal pueden contribuir a modificar y a controlar una hipercolesterolemia moderada, es preciso analizar lo que ocurre con el colesterol en el tracto digestivo.

Digestión y absorción del colesterol

El colesterol plasmático proviene de dos fuentes principales: el alimento ingerido (colesterol exógeno) y el sintetizado en el hígado (colesterol endógeno).

La ingesta de colesterol puede variar desde 250 mg/día hasta 500 mg/día, o más en algunos casos. Un 95-98% del colesterol ingerido está esterificado con ácidos grasos en el OH- del carbono 3 de la estructura cíclica de la molécula. Generalmente, los sustituyentes en este carbono son el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido oleico y, en menor proporción, el ácido linoleico.

El páncreas secreta hacia el intestino delgado una colesteroles esterasa que hidroliza casi el 100% de los ésteres de colesterol con la ayuda de las sales biliares, cuyos componentes actúan como activadores de la enzima.

El colesterol libre que se encuentra en el lumen intestinal durante el proceso digestivo está constituido por el colesterol de la dieta (250-500 mg/día) y por el colesterol contenido en la secreción biliar (600-1.000 mg/día). Para poder ser absorbido, el colesterol libre es incorporado a la fracción fosfolipídica de unas estructuras micelares mixtas. Estas micelas, que además con-

tienen ácidos grasos libres, monoglicéridos y fosfolípidos, se aproximan a las microvellosidades del epitelio intestinal, donde, al contacto con la membrana, transfieren al interior de la célula su contenido. Se sabe que los ácidos grasos y los monoglicéridos son transportados activamente hacia el interior de la célula intestinal. Los mecanismos moleculares implicados en la absorción del colesterol desde el lumen intestinal a las células del epitelio son aún poco conocidos. Sin embargo, recientemente se ha caracterizado una proteína (NPC_{1L}, Niemann-Pick C₁ Like₁) que tiene una función clave en el transporte de esteroides al enterocito. Se estima que aproximadamente un 50% del colesterol se reabsorbe y el resto se elimina por las deposiciones.

El colesterol absorbido es nuevamente reesterificado en la célula intestinal. Generalmente se esterifica con ácido palmítico, aunque si la disponibilidad de ácido oleico es alta también se utiliza este ácido. Esta esterificación la realiza la enzima acilCoA-colesterol-aciltransferasa (ACAT). El colesterol, una vez esterificado, se incorpora a la estructura de los quilomicrones que la célula intestinal exporta al torrente circulatorio. El colesterol que no es reesterificado en la célula intestinal es nuevamente secretado hacia el lumen del intestino. En este proceso interviene un transportador que pertenece a la familia de los transportadores tipo ABC (de ATP Binding Cassette), que utiliza la energía aportada por la hidrólisis del ATP para realizar el eflujo del colesterol.

Estructura química de fitoesteroles y fitoestanoles

Los fitoesteroles y los fitoestanoles (formas saturadas de los fitoesteroles que carecen del doble enlace presente en la molécula de los fitoesteroles) son esteroides de origen vegetal que se encuentran en los frutos, semillas, hojas y tallos de casi todos los vegetales conocidos, por lo que, normalmente, están presentes en la dieta humana. Sin embargo, a diferencia del colesterol, estos esteroides no son sintetizados por el organismo y son escasamente absorbidos por el intestino.

Su estructura química es muy similar a la del colesterol (fig. 1). Los esteroides vegetales comparten con el colesterol el núcleo central de la molécula (el ciclo pentano perhidrofenantreno). Sin embargo, la diferencia estructural de los fitoesteroles con el colesterol y entre los diferentes fitoesteroles radica en la cadena hidrocarbonada lateral, que suele presentar sustituyentes de tipo metilo o etilo. Por tanto, en los fitoesteroles, la cadena hidrocarbonada lateral está formada por 9 o 10 carbonos y en algunos de ellos presenta un doble enlace (stigmasterol), mientras que en el colesterol esta cadena está formada por 8 carbonos y es saturada.

Se ha propuesto que la diferencia estructural en la cadena lateral de los fitoesteroles y de los fitoestanoles con el colesterol es responsable de los particulares efec-

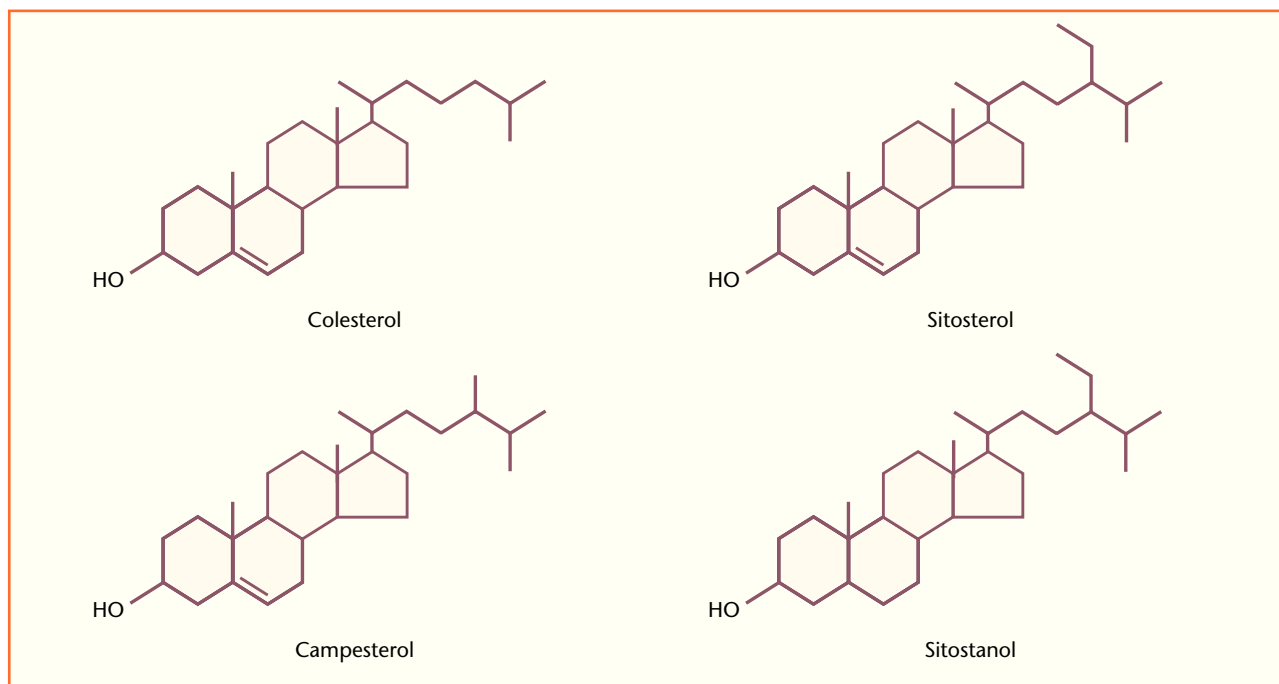


Fig. 1: Estructura química del colesterol y de los principales fitoesteroles y fitoestanoles.

tos hipocolesterolémicos atribuidos a ambos esteroides vegetales y también de la baja absorción en el tracto intestinal que se ha observado para estos esteroides (la absorción intestinal del colesterol oscila entre un 20 y un 60%, mientras que la de los esteroides vegetales es del 0,5-15%).

Los fitoesteroides químicamente identificados suman más de 25 estructuras diferentes. Sin embargo, los que están en mayor proporción en sus fuentes de origen son el α -sitosterol (C29), el campesterol (C28) y el stigmasterol (C29), que en su conjunto constituyen el 95-98% de los fitoesteroides identificables en extractos vegetales.

Se estima que la ingesta diaria de fitoesteroides, que obviamente es muy variable, ya que depende de los hábitos alimentarios de la población, se encuentra en un rango que va desde los 160 mg/día hasta los 500 mg/día.

Los fitoestanoles están en menor proporción que los fitoesteroides en el reino vegetal, pero pueden ser sintetizados por la reducción química de fitoesteroides. La hidrogenación de los fitoesteroides para llegar a fitoestanoles hace que se conviertan en componentes casi no absorbibles. Por ejemplo, se estima que la absorción de sitostanol es de 0-3% y sus niveles en la sangre son casi indetectables.

Industrialmente se preparan los respectivos derivados saturados del α -sitosterol (sitostanol), del campesterol (campestanol) y del stigmasterol (stigmastanol).

Acción farmacológica de los fitoesteroides

Aunque en 1950 se realizó la primera observación de que el consumo habitual de fitoesteroides, como componentes de la dieta, ejerce un marcado efecto hipocoleste-

rolémico, trabajos recientes han demostrado que con 0,8-2 g/día de fitoestanoles y con 1,3 g/día de fitoesteroides se obtendría una reducción del colesterol plasmático total de alrededor de un 10%, siempre y cuando se consuma diariamente, por tiempo prolongado y acompañado de una dieta saludable. Estos estudios también demuestran que ingestas diarias mayores a las mencionadas no generarían una mayor reducción del colesterol.

Por otro lado, aunque el efecto hipocolesterolémico es el mejor determinado y científicamente demostrado, también se ha observado el efecto beneficioso que los fitoesteroides ejercen en el control de la hiperplasia prostática benigna. Asimismo, a los fitoesteroides se les atribuye propiedades antiinflamatorias, antitumorales, bactericidas y fungicidas.

Mecanismo de acción

No está totalmente claro el mecanismo mediante el cual los fitoesteroides y los fitoestanoles ejercen su efecto hipocolesterolémico. Sin embargo, según sus propiedades fisicoquímicas, se ha propuesto que estas sustancias actúan en dos niveles diferentes. Por un lado, inhiben la absorción a nivel intestinal del colesterol, tanto el exógeno como el endógeno. Esto sería debido a que los fitoesteroides son más lipofílicos que el propio colesterol, propiedad derivada de las características de mayor extensión y complejidad de la cadena lateral. Así, los esteroides y los estanoles desplazarían competitivamente al colesterol desde la micela mixta formada por la acción de los fosfolípidos y de las sales biliares en el lumen intestinal. De esta forma, al tomar contacto la mi-



A tener en cuenta

- El programa nacional de educación para el colesterol propone, como dosis óptimas diarias de fitoesteroles y fitoesteranos, 2 g/día. Como la cantidad de estos compuestos contenida en los vegetales no es suficiente para reducir los niveles de colesterol, incluso en el caso de una ingesta diaria alta, es aconsejable consumir alimentos funcionales enriquecidos con estos esteroides (margarinas, leches, yogures, etc.). También es posible encontrar cápsulas o comprimidos que contengan fitoesteroides con la indicación de su efecto hipocolesterolemico y de sus efectos benéficos en el tratamiento de la inflamación benigna de la próstata.
- Cualquier tratamiento para la hipercolesterolemia se fundamenta en la adopción de un estilo de vida saludable, independientemente del uso o no de fármacos. Así, las medidas higiénico-dietéticas orientadas a reducir el riesgo cardiovascular, como dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol a menos de 30 g/día en los varones y de 20 g/día en las mujeres (en caso de hipertrigliceridemia, hay que suprimirlo totalmente), mantener el peso ideal (en caso de sobrepeso se recomienda seguir una dieta hipocalórica), practicar ejercicio físico aeróbico moderado y seguir una dieta hipolipemiante, son fundamentales.
- No se han descrito efectos tóxicos derivados del consumo de fitoesteroides y de fitoesteranos en animales y humanos. Sin embargo, la administración de altas dosis (alrededor de 20 g/día) produce ocasionalmente diarrea en humanos.
- El consumo de fitoesteroides y fitoesteranos reduce ligeramente la absorción de vitaminas y antioxidantes liposolubles como el betacaroteno, licopeno y α -tocoferol (vitamina E).
- Puede que la ingesta de fitoesteroides no sea adecuada en mujeres embarazadas, en períodos de lactancia, adolescencia y en niños menores de 5 años.
- Algunos estudios muestran que después de haber consumido en forma continua y por tiempo prolongado alimentos con fitoesteroides y fitoesteranos, al suspender la ingesta se puede producir un aumento de los niveles de colesterol o efecto de rebote.
- Otro problema que se ha señalado, en relación a los fitoesteroides, es que pueden tener otras acciones en el organismo, lo que podría incluso dar lugar a una modificación en la proporción de algunas hormonas, especialmente las esteroideas. Sin embargo, estudios recientes demuestran que en cantidades moderadas, consumidas a diario, no se produce una modificación de los niveles hormonales ni en varones ni en mujeres, así como de ningún otro parámetro sanguíneo. ■

cela mixta con las microvellosidades de las células intestinales, los fitoesteroides ocuparían el lugar del colesterol. El colesterol no emulsionado (desplazado de la micela) no puede ser absorbido y es eliminado con las deposiciones. Por su parte, los fitoesteroides y más particularmente los fitoesteranos presentan escasa absorción en el intestino, por lo que durante el proceso de transferencia de los ácidos grasos y monoglicéridos desde la micela a las células intestinales, que produce el desensamblaje de la micela mixta, los esteroides y esteranos se liberarían acompañando al colesterol no absorbido, siendo finalmente excretados con las deposiciones.

Por otro lado, los esteroides vegetales inhibirían la reesterificación del colesterol en la actividad de la ACAT (acilCoA-colesterol-acil transferasa). Aunque la absorción intestinal de los fitoesteroides es extremadamente baja (menos del 0,5-1%) y la de los fitoesteranos menor aún, cuando estos esteroides son absorbidos ejercerían una inhibición de la ACAT, con lo que el colesterol no

sería eficientemente reesterificado ni incorporado a los quilomicrones, estimulando así el eflujo hacia el lumen intestinal del colesterol no esterificado. ■

Bibliografía general

- Arteche A, Vanaclocha B, Güenechea JI. Fitoterapia. 3.ª ed. Vademécum de prescripción. Plantas medicinales. Barcelona: Masson; 1998.
- Blasco A, López A. La prevención de la hipercolesterolemia. *Jano* 2001;60(1391):47-55.
- Bruneton J. Elementos de fitoquímica y de farmacognosia. Zaragoza: Acribia; 2001.
- Evans WC. Farmacognosia. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1986. p. 519-40.
- Font P. Plantas medicinales. El Dioscórides renovado. Barcelona: Labor; 1992.
- Kuklinski C. Farmacognosia. Barcelona: Omega; 2000.
- Peris JB, Stübing G, Vanaclocha B. Fitoterapia aplicada. Valencia: COF de Valencia; 1995.
- Villa C, Ruiz V, Maroto R, Iglesias J, González MC, Panadero FJ. Hipercolesterolemia. *Panorama Actual del Medicamento* 2001;25(241):159-76.