

EFFECTOS ANTILIPIDEMICOS DE UN PREPARADO DE ACEITE DE HIGADO DE BACALAO EN 40 PACIENTES CON DISLIPIDEMIAS

* Dr. Angel R. González Medina
 ** Dr. Rafael Pichardo E.
 *** Dra. Mayra Melo
 **** Dr. Sergio Cabrera
 ***** Lic. Aura Herrera

INTRODUCCION

La baja incidencia de enfermedad coronaria y trombosis en los esquimales, así como en japoneses,¹⁻³ ha sido explicada en los últimos años por el alto consumo de pescado en estas poblaciones, sugiriendo que el consumo de este alimento protege contra la enfermedad cardíaca coronaria. Además, se conoce que los animales marinos contienen grandes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados, omega-3, consistiendo grandemente de ácidos eicosapentaenoico y docosa-hexaenoico en vez de ácido linoleico, que es el ácido graso poliinsaturado principal de la dieta americana.¹

Diversos estudios han mostrado que una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados tiene importante efecto hipolipidémico, lo cual también ha sido comprobado con aceite de pescados,⁴ pero no tiene diferencias metabólicas, lo que se ha relacionado con menor prevalencia de aterosclerosis y enfermedad de las arterias coronarias.⁷ En algunos ensayos realizados con suplemento dietético de estos ácidos grasos, se ha encontrado una reducción importante de los niveles

de triglicéridos y síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), menos pronunciado efecto sobre el colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL),⁸⁻¹⁰ mientras los efectos sobre lipoproteínas de alta densidad (HDL) son inconsistentes.^{9,11} Además en un estudio realizado con aceite de hígado de bacalao se encontró una reducción significativa en el grado de aterosclerosis coronaria.¹²

El presente estudio, el primero realizado en nuestro país, se realizó con el objetivo de observar la respuesta del colesterol, triglicéridos y HDL en una población de cuarenta (40) pacientes portadores de dislipidemia, a veinte de los cuales se les administró un preparado nacional conteniendo aceite de hígado de bacalao.

MATERIAL Y METODO

Nosotros seleccionamos cuarenta pacientes de la Clínica de Lípidos y Coronarios del Instituto Dominicano de Cardiología con Dislipidemia en base a los siguientes niveles de concentración de: Colesterol > 230mg./dl., Triglicéridos > 250 mg./dl. y Lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 35mg./dl. Este grupo de 40 pacientes fue previamente randomizado y separado en dos subgrupos de veinte cada uno (A y b), con el objetivo de comparar los efectos del aceite de hígado de bacalao y placebo sobre los niveles de colesterol, triglicéridos y HDL. Al subgrupo A, luego de las determinaciones de colesterol, triglicéridos, HDL y glicemia en ayunas de por lo menos doce horas, eran sometidos a una dieta de mil calorías y baja en grasas saturadas durante cuatro semanas, a este tiempo se hacía una segunda determinación de colesterol, triglicéridos y HDL, iniciándose las administraciones, después de cada comida y al finalizar se realizaba una tercera medición de colesterol, triglicé-

(*) Jefe de Servicio IDC, encargado Clínicas de Lípidos y Enfermedades Coronarias. Profesor Terapéutica Infecciosa, Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).

(**) M.Sc., subdirector IDC. Jefe Departamento de Investigaciones Clínicas IDC. Profesor de Farmacología UASD.

(***) Ayudante de Servicio Instituto Dominicano de Cardiología (IDC).

(****) Ex residente IDC.

(***** Jefe de Servicio Laboratorio Clínico IDC.

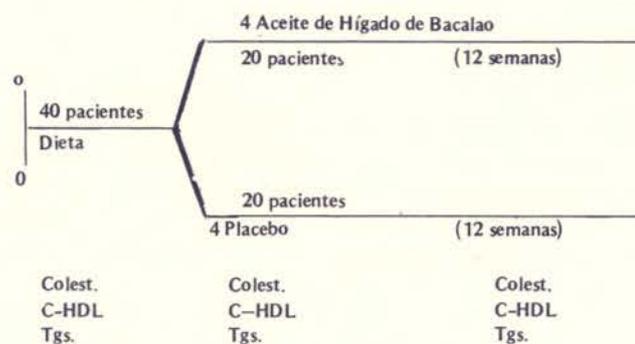
ridos y HDL (véase esquema No. 1),

Con el subgrupo B se siguió el mismo procedimiento, excepto que después de las cuatro semanas en tratamiento con dieta, recibieron un frasco conteniendo extracto de malta, pero sin contener aceite de hígado de bacalao, aunque de iguales características al entregado subgrupo A y también durante doce semanas. Naturalmente a estos pacientes se les instruyó a ingerir el medicamento a la misma dosificación de tres cucharadas al día.

Los valores obtenidos son expresados en su promedio, más o menos la desviación estándar y error estándar. Además fueron sometidos a procesamiento estadístico, realizándose un test de student para comprobación de datos pareados y Chi cuadrado con valor de significancia situado a $P < 0.05$.

Esquema No. 1

ACEITE DE HIGADO DE BACALAO Y DISLIPIDEMIA



RESULTADOS

La tabla No. 1 muestra la población estudiada por nosotros, con las principales características para ambos grupos (A y B): En el grupo A la edad era de 56.0 ± 9.7 años, mientras que para el grupo B era de 58.0 ± 8.8 años; el peso en libras fue de 157.0 ± 12.3 y 157.0 ± 12.7 para ambos grupos respectivamente. En el grupo A los masculinos eran 8 (40%) y en el grupo B 7 (35%); la población femenina era de 12 (60%) y 13 (65%), para el grupo A y B respectivamente. Los niveles de glicemia fueron de 82.0 ± 7.6 mg/dl para el grupo A y 82.0 ± 7.2 para el grupo B. Los niveles de colesterol eran de 272.0 ± 13.7 mg/dl y 279.0 ± 9.3 mg/dl para ambos grupos respectivamente. Los triglicéridos en suero eran de 252.0 ± 14.7 mg/dl para el grupo A, 220.0 ± 11.5 mg/dl en el grupo B. Los niveles de colesterol-HDL eran de 33.0 ± 4.3 mg/dl y 33.0 ± 3.7 mg/dl para los grupos A y B respectivamente. Como puede observarse, se trataba de dos poblaciones bastante homogéneas, no encontrándose diferencias significativas en los valores de ambas.

El perfil dislipidémico de la población estudiada es

mostrado en la tabla II, encontrándose que de los veinte pacientes del grupo A, 14 de ellos tenían hipercolesterolemia, así como 19 del grupo B para un total de 82.5%; diez de los del grupo A y cuatro del grupo B eran portadores de hipertrigliceridemia para un 35% del total. En cambio, trece (13) de los pacientes del grupo A tenían hipoalfalipoproteinemia, así como catorce (14) del grupo B para un 67.5%. Además un índice de colesterol-HDL igual o mayor de 6 ($c/HDL > 6$) fue encontrado en diecisiete de los del grupo A y en los veinte del grupo B para un 92.5% del total.

En la tabla III se muestra la disminución o aumento en porcentaje de los niveles de lípidos en los períodos de dieta y tratamiento de ambos grupos. Como puede observarse, el colesterol con la dieta en el grupo A disminuyó en un 6.8% y en un 7.4% en el grupo B, no habiendo diferencias significativas para ambos grupos. Sin embargo el colesterol con el aceite de hígado de bacalao solamente descendió en un 2.6% y en placebo no hubo reducción (A y B), pero no fue significativo. Los niveles de triglicéridos con la dieta en

Tabla No. I
POBLACION ESTUDIADA

	GRUPO A	GRUPO B	P
Edad	56.0 ± 9.7	58.0 ± 8.8	NS
Peso	157.0 ± 12.3	157.0 ± 12.7	NS
Glicemia	82.0 ± 7.6	82.0 ± 7.2	NS
Colesterol*	272.0 ± 13.7	279.0 ± 9.3	NS
Triglicéridos*	252.0 ± 14.7	220.0 ± 11.5	NS
Colesterol-HDL	33.0 ± 4.3	33.0 ± 3.7	NS
Masculinos	8 (40%)	7 (35%)	NS
Femeninos	12 (60%)	13 (65%)	NS

(*) Error estándar de la media.

Tabla No. II
PERFIL DISLIPIDEMICO

	GRUPO A (N = 20)	GRUPO B	% (N = 40)
Hipercolesterolemia	14	19	82.5
Hipertrigliceridemia	10	4	35.0
Hipoalfalipoproteinemia	13	14	67.5
Col/HDL > 6	17	20	92.5

Tabla No. III
DISMINUCION (O AUMENTO) EN
PORCENTAJES EN LOS DOS PERIODOS DE
DIETA Y TRATAMIENTO SEGUN GRUPO

	GRUPO A	GRUPO B	P
Colesterol-dieta	6.8	7.4	NS
Colesterol-tratamiento	2.6	0.0	NS
Triglicéridos-dieta	15.2	15.6	NS
Triglicéridos-tratamiento	28.0	2.9	0.001*
HDL-dieta	+ 8.4	+ 10.9	NS
HDL-tratamiento	+ 15.0	1.0	0.001*

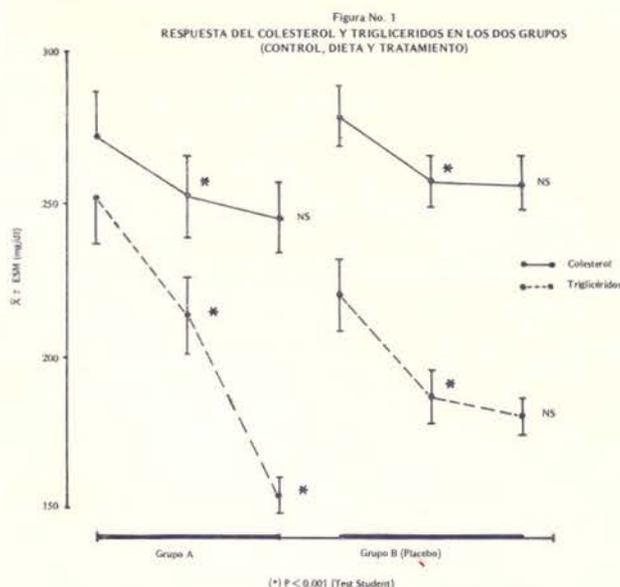
(*) Chi cuadrado.

el grupo A descendió en un 15.2% y en el grupo B a 15.6% (como es obvio no hubo diferencia significativa). Los triglicéridos con el aceite de hígado de bacalao en el grupo A disminuyeron en un 28.0%, en cambio con el placebo en el grupo B la reducción solamente fue de un 2.9%, cuya diferencia fue muy significativa ($p < 0.001$).

Los niveles de HDL durante el período de dieta en el grupo A aumentó en un 8.4% y en el grupo B a 10.9% pero no hubo diferencia significativa. En cambio durante el tratamiento con aceite de hígado de bacalao en el grupo A la HDL aumentó en un 15.0%, mientras que en el placebo disminuyó en 1.0% para una diferencia muy significativa ($p < 0.001$).

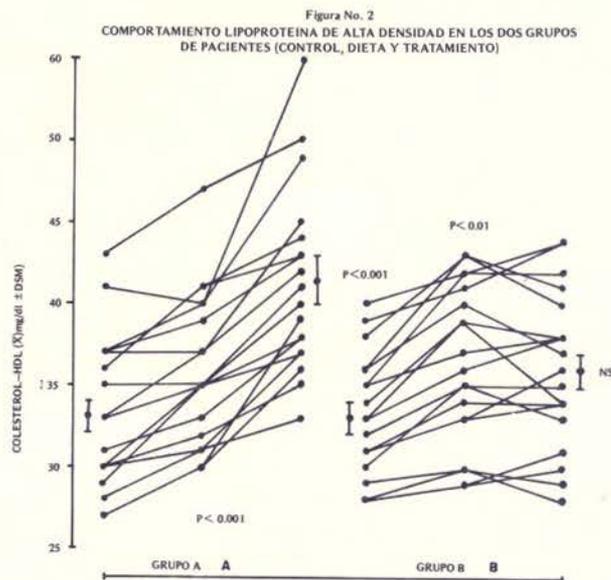
En la Fig. No. 1 mostramos la respuesta del colesterol y los triglicéridos en los dos grupos en los diferentes períodos (control, dieta y tratamiento). Como puede observarse, los niveles de colesterol que al inicio eran de 272.0 ± 13.7 mg/dl, después de la dieta descendieron a 253.6 ± 12.7 mg/dl, siendo significativa ($p < 0.001$); y con el tratamiento de aceite de hígado de bacalao el colesterol disminuyó a $246 \text{ mg} \pm 10.7$, lo cual no fue significativo (grupo A). En el grupo B el colesterol que al inicio del estudio era de 279.0 ± 9.3 mg/dl con la dieta disminuyó a 257.8 ± 8.2 mg/dl, lo cual fue muy significativo ($p < 0.001$); mientras que con el placebo el colesterol se mantuvo en 257.6 ± 8.5 mg/dl.

En la parte inferior de la Fig. expresamos el comportamiento de los triglicéridos y observamos que los triglicéridos en el grupo A que inicialmente eran de 252.2 ± 14.7 mg/dl., con la dieta disminuyeron a 213.8 ± 11.7 mg/dl, lo cual fue muy significativo ($p < 0.001$) y con el aceite de hígado de bacalao descendieron a 154.0 ± 4.5 mg/dl, resultando también esta disminución muy significativa



tiva ($p < 0.001$). En el grupo B los niveles de triglicéridos al inicio del estudio eran de 220.0 ± 11.5 mg/dl, con la dieta descendieron a 185.7 ± 7.1 mg/dl, lo cual fue muy significativo ($p < 0.001$). Sin embargo, con el placebo sólo hubo una reducción mínima, a $180,3 \pm 6.4$ mg/dl, siendo no significativa.

La Fig. No. 2 muestra el comportamiento de la lipoproteína de alta densidad en los dos grupos de pacientes y en los diferentes períodos del estudio. En el grupo A los



niveles de HDL al inicio del estudio eran de 33.0 ± 4.3 mg/dl, siendo significativo ($p < 0.01$) y con el aceite de hígado de bacalao aumentó a 41.4 ± 6.0 mg/dl, también muy significativo ($p < 0.001$). Además puede observarse el comportamiento de la HDL en cada uno de los pacientes. En el grupo B inicialmente la HDL era de 33.0 ± 3.7 mg/dl y con la dieta aumentó a 36.7 ± 4.7 , siendo esta elevación significativa; sin embargo al administrar el placebo, aunque hubo ligero aumento en pocos casos, en la mayoría se mantuvo igual o descendió, disminuyendo de 36.7 ± 4.7 mg/dl a 36.3 ± 4.5 .

En la Fig. No. 3 se observa la disminución o elevación en porcentaje de colesterol, triglicéridos y HDL para ambos grupos y en los diferentes períodos del estudio. El colesterol en el grupo A tuvo una disminución de 6.8% ($p < 0.001$) durante la dieta y 2.66% con el aceite de hígado de bacalao (no significativo). En el grupo B la reducción del colesterol fue de 7.4% con la dieta ($p < 0.001$), mientras con el placebo

fue de 0.0%. Los triglicéridos disminuyeron en 15.2% ($p < 0.001$), con la dieta en el grupo A, mientras con la administración del aceite de hígado de bacalao el descenso fue de 27.9% ($p < 0.001$). En el grupo B con la dieta la reducción en los niveles de triglicéridos fue de 15.6 ($p < 0.001$), con la dieta y con el placebo sólo un 2.9 (no significativa). La HDL aumentó en el grupo A con la dieta un 8.4% ($p < 0.01$) y con el aceite de hígado de bacalao en un 14.9% ($p < 0.001$) y en el grupo B con la dieta el aumento fue de 10.9% ($p < 0.01$), mientras por el contrario con el placebo una disminución de 1.08%.

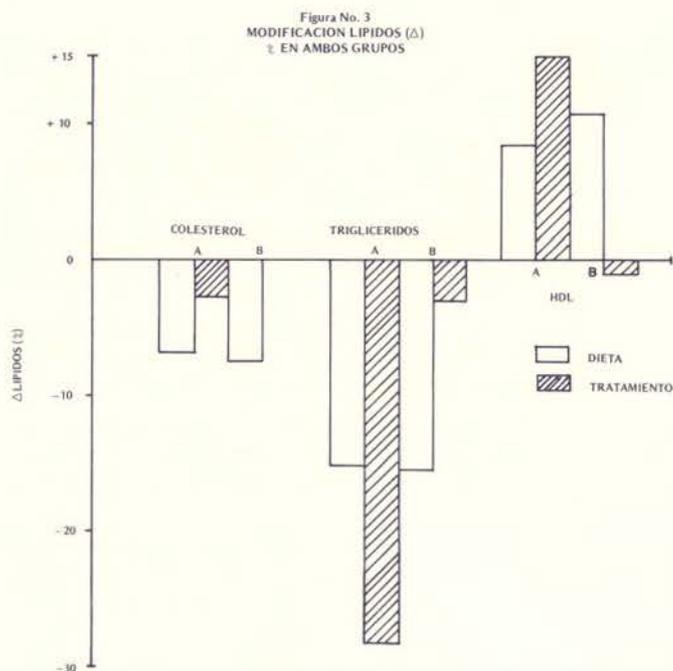
Además, con el aceite de hígado de bacalao de diecisiete pacientes con un cociente de colesterol/HDL > 6.0 al inicio del tratamiento, sólo diez terminaron con el mismo > 6.0 .

Es importante señalar que la tolerancia de los preparados utilizados fue excelente y los pocos efectos secundarios no determinaron la suspensión del tratamiento (véase la tabla No. 4).

DISCUSION

En el presente estudio nosotros encontramos que el aceite de hígado de bacalao produjo un efecto hipolipidémico importante, especialmente una reducción significativa de los niveles de triglicéridos, como puede observarse en la tabla III, tal y como ha sido reportado en otros estudios en proporción relacionada con las dosis utilizadas de estos ácidos grasos poliinsaturados.⁹⁻¹⁰ Para explicar esta acción hipotriglicéridémica se ha planteado que es consecuencia de una reducción de la síntesis de VLDL en el hígado, encontrándose que estos aceites de pescados causan un bloqueo de la hipertrigliceridemia que resulta de una dieta rica en carbohidratos. Además, una remoción aumentada de VLDL de los tejidos periféricos o del hígado.¹³⁻¹⁵ Llama la atención que además la dieta causó una disminución importante de los triglicéridos, más de lo que normalmente es esperado, y podríamos especular que podría estar relacionado con un seguimiento estricto de la dieta por los pacientes (tabla III).

Los niveles de colesterol no fueron reducidos con el



EFFECTOS SECUNDARIOS
Tabla No. IV

SINTOMAS	ACEITE DE HIGADO DE BACALAO (N = 20)		PLACEBO (N = 20)	
	No.	%	No.	%
Náuseas	2	10.0	1	5.0
Dolor abdominal	1	5.0	1	5.0
Cefalea	1	5.0	3	15.0
Decaimiento	0	0.0	1	5.0

aceite de hígado de bacalao, lo que puede explicarse por la baja dosis utilizada por nosotros; porque aunque el efecto sobre el colesterol ha sido demostrado que es menor, a mayores dosis la disminución podría ser mayor.⁹⁻¹⁰

En nuestro estudio hemos encontrado un aumento significativo de la HDL, efecto que no ha sido demostrado en otros ensayos, o no es consistente (tabla III y Fig 3).^{9,11} Como era de esperarse hubo un discreto aumento, aunque significativo de HDL con la dieta, pero de menor cuantía que el obtenido con el aceite de hígado de bacalao.

Es importante señalar que en nuestro trabajo la tolerancia del preparado con aceite de hígado de bacalao fue excelente y que los ligeros efectos secundarios que se presentaron no determinaron la suspensión del mismo.

Los resultados obtenidos pueden ser considerados de importancia para el tratamiento de la hipertrigliceridemia moderada a severa. Además, que al igual que otros estudios consideramos que el consumo de pescado o suplemento dietético de estos aceites tiene un efecto terapéutico beneficioso.^{7,10-12} De todas maneras son necesarios más estudios que permitan establecer la cantidad mínima efectiva de estos ácidos grasos para lograr efectos óptimos.

Si a estos resultados les añadimos los del estudio de Zutphen⁷ en el cual se encontró una reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria en un 50% a veinte años entre los que consumían por lo menos 30G. de pescado por día, de aquellos que no comían pescado, tenemos que asumir que la adición de pescado o suplementos dietéticos de aceite de pescado a la dieta diaria, puede ser de gran valor preventivo en relación a la aterosclerosis y enfermedad coronaria, como ha sido encontrado en otros estudios.^{7,12}

En nuestro país se han reportado valores bajos de colesterol y triglicéridos en poblaciones que supuestamente consumen mucho pescado,¹⁶ pero no se han seguido estas poblaciones a largo plazo. Más recientemente se ha iniciado un estudio más ambicioso en una población costera dominicana (Palmar de Ocoa), que podría establecer la frecuencia de la enfermedad isquémica relacionándola con el consumo de pescado y los niveles de triglicéridos y HDL.¹⁷

RESUMEN

Estudiamos el efecto de un preparado nacional de aceite de hígado de bacalao a dosis de 14G. por día, en 40 pacientes con dislipidemias, y comparamos con un placebo en un estudio simple ciego abierto durante dos meses de tratamiento. El efecto sobre los lípidos plasmáticos se documentó luego de un mes de una dieta estándar tipo II de la AHA. El colesterol disminuyó en el grupo tratado solamente en 3%, en tanto que los triglicéridos se redujeron en un 28%. El colesterol-HDL aumentó 15% con el tratamiento. Estos resultados se obtuvieron luego de la reducción que produjo la administración de la dieta, la cual también

provocó disminuciones que variaron entre un 6-15% para el colesterol y los triglicéridos respectivamente. La tolerancia al preparado administrado en forma de suspensión fue excelente en la mayoría de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Bang Ho, Dyerberg J, Hjerne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73.
2. Bang Ho, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2657-61.
3. Kagawa Y, Nishizawa M, Suzuki M, et al. Eicosapolyenoic acid of serum lipids of Japanese Islander with low incidence of cardiovascular diseases. *J Nutr Scivitaminol (Tokyo)* 1982; 28: 441-53.
4. Harris WS, Connor WE. The effects of Salmon oil upon plasma lipids, lipoproteins and triglycerids clearance. *Tran Assoc Am Physicians* 1980; 43: 148-53.
5. Good night SH, Harris WS, Connor WE, Illing worth Dr. polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia, and Thrombosis. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 87-113.
6. Bang Ho, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease. In: Draper HH, ed. *Advanced Nutrition Research*. Vol. 3. New York, Plenum Press, 1980: 1-22.
7. Krom Hout D, Bosschieter EB, and Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20 year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
8. Phillipson BE, Harris WS, Connor WE. Reduction of plasma lipids and lipoproteins in hyperlipidemic patients by dietary omega-3 fatty acids. *Clin Res* 1981; 29-628A. Abstract.
9. Harris WS, Connor WE, MacMurry MP. The comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: Salomon oil vs. vegetable oils. *Metabolism*. 1983; 32: 179-84.
10. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WE, Harris Ws, Illing Worth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1210-6.
11. Lossonczy To von, Ruiter A, Brons geest-Schoute HC, Gent CM van, Hermus R JJ. The effect of a fish diet on serum lipids in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1340-6.
12. Weiner BH, Ockene IS, Levine Ph, Cuenoud Hf, Fisher M, Johnson BF, Daoud As, Jarmoych J, Hosmer D, Johnson MH, Natale A, Vandrevill C, Hoogasian JJ. Inhibition of atherosclerosis by cod-liver oil in a hyperlipidemic swine model. *N Engl J Med* 1986, 315: 841-846.
13. Harris WS, Connor WE, Inkeles SB, Illing worth DR. Dietary omega-3 fatty acids prevent carbohydrate induced hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 3: 1016-9.
14. Nestel PJ, Connor WE, Reardon MR, Connor S, Wong S, Boston R. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 1984; 74: 82-9.

15. Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, Foster DM, the mechanism of the hypotriglyceridemic effect of dietary omega-3 fatty acids in man. Clin Res. 1984; 32: 560A. Abstract.
16. Pichardo Estévez R, Lara Terrero, M, Domingo R, Fernández C, Burgos L. Lípidos y colesteros-HDL en una población normal dominicana y comparación con los habitantes de la Isla Saona: Informe preliminar. Archivos Dominicanos de Cardiología 1984-1985; 1 y 2: 13-19.
17. Pichardo Estévez, R., y Col.: Enfermedad cardiovascular y lípidos en una población costera dominicana. Comunicación personal, abril de 1988.