

Artículo original

Efecto a largo plazo de los estanoles vegetales en el perfil lipídico de pacientes con hipercolesterolemia. Ensayo clínico aleatorizado



Ignacio Párraga-Martínez^{a,*}, Jesús D. López-Torres-Hidalgo^b, José M. del Campo-del Campo^c, María P. Galdón-Blesa^a, Juan C. Precioso-Yáñez^a, Joseba Rabanales-Sotos^d, Mercedes García-Reyes-Ramos^e, Fernando Andrés-Prete^f, Beatriz Navarro-Bravo^f y Ángeles Lloret-Callejo^g

^a Centro de Salud de La Roda, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, La Roda, Albacete, España

^b Centro de Salud Zona IV, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España

^c Centro de Salud de Almansa, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Albacete, España

^d Gerencia Atención Integrada de Albacete, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Albacete, España

^e Centro de Salud Zona III, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Albacete, España

^f Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica, Gerencia de Atención Integrada de Albacete, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Albacete, España

^g Departamento de Farmacia, Gerencia de Atención Integrada de Albacete, Albacete, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de marzo de 2014

Aceptado el 23 de julio de 2014

On-line el 23 de diciembre de 2014

Palabras clave:

Hipercolesterolemia

Fitoesteroles

Atención primaria de salud

Ensayo clínico

RESUMEN

Introducción y objetivos: El consumo de estanoles vegetales puede contribuir a un mejor control a largo plazo del colesterol. El objetivo es evaluar la eficacia del aporte de estanoles vegetales, a dosis de 2 g/día, en la reducción de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de los pacientes con hipercolesterolemia.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyó a 182 sujetos adultos diagnosticados de hipercolesterolemia. Se administró yogur líquido con 2 g de estanoles vegetales a 91 sujetos del grupo intervención y yogur no suplementado a 91 del grupo control. La variable principal fue la variación del perfil lipídico a los 12 meses.

Resultados: En comparación con el placebo, a los 12 meses se observó una disminución significativamente superior del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en el grupo que tomó estanoles: 13,7 (intervalo de confianza del 95%, 3,2-24,1) mg/dl ($p = 0,011$). En este grupo fue significativamente superior la proporción de sujetos que redujeron en más del 10% sus cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (riesgo relativo = 1,7; intervalo confianza del 95%, 1,1-2,7). En el grupo tratado, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad descendió, en promedio, un $11,0 \pm 23,9\%$.

Conclusiones: Los resultados confirman que la administración de estanoles vegetales en dosis de 2 g/día durante 1 año produce una reducción significativa (ligeramente superior al 10%) de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en sujetos con hipercolesterolemia.

Registro del ensayo (www.ClinicalTrials.gov): Current Controlled Trials NCT01406106.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Long-term Effects of Plant Stanols on the Lipid Profile of Patients With Hypercholesterolemia. A Randomized Clinical Trial

ABSTRACT

Introduction and objectives: Plant stanol consumption may improve long-term cholesterol control. The aim of the present study was to evaluate the effectiveness of 2 g/day of plant stanols in reducing low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia.

Methods: This randomized, double-blind, and placebo-controlled study included 182 adults diagnosed with hypercholesterolemia. A yogurt drink containing 2 g of plant stanols was administered to 91 participants in the intervention group; 91 participants in the control group received unsupplemented yogurt. The primary end point was the change in the lipid profile at 12 months.

Results: Low-density lipoprotein cholesterol levels at 12 months were significantly more reduced in the stanol intervention group than in the control group: 13.7 (95% confidence interval, 3.2-24.1) mg/dL ($P = .011$). A reduction of more than 10% in low-density lipoprotein cholesterol was achieved by a significantly higher proportion of participants in the intervention group (relative risk = 1.7;

Keywords:

Hypercholesterolemia

Phytosterols

Primary health care

Clinical trial

* Autor para correspondencia: Centro de Salud de La Roda, Mártires 63, 02630 La Roda, Albacete, España.
Correo electrónico: iparraga@sescam.jccm.es (I. Párraga-Martínez).

95% confidence interval, 1.1-2.7). In this group, the mean (standard deviation) level of low-density lipoprotein cholesterol decreased by 11.0% (23.9%).

Conclusions: Our results confirm that administration of plant stanols at a dosage of 2 g/day for 12 months significantly reduces (by slightly more than 10%) the concentrations of low-density lipoprotein cholesterol in individuals with hypercholesterolemia.

Trial registration (www.ClinicalTrials.gov): Current Controlled Trials NCT01406106.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

CT: colesterol total

RCV: riesgo cardiovascular

INTRODUCCIÓN

A pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para reducir el colesterol total (CT) y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de los sujetos con hipercolesterolemia, un elevado porcentaje de pacientes presentan cifras superiores a los objetivos recomendados en prevención tanto primaria como secundaria¹⁻³.

Para algunos sujetos con elevado riesgo cardiovascular (RCV), se podría utilizar dosis menores de fármacos hipolipemiantes si se realizaran suficientes cambios en su dieta habitual⁴. La ingesta diaria de estanoles también es una medida dietética que ha demostrado disminuir el CT y el cLDL⁵. Además, su utilización junto con estatinas aporta un efecto adicional en la reducción de lípidos⁶. Sin embargo, hay controversia sobre la recomendación de suplementar la dieta con fitosteroles⁷.

La evidencia disponible sobre la efectividad de los fitosteroles se ha incluido en diferentes guías de práctica clínica^{4,8-11}, aunque la recomendación de consumirlos figura en menor número de ellas^{8,11}.

Se han llevado a cabo estudios sobre este tema, aunque en múltiples ocasiones han sido de corta duración y con un número de pacientes pequeño¹²⁻¹⁴. Además, la mayoría de los estudios sobre eficacia de los estanoles se han desarrollado fuera de España, muy probablemente en poblaciones con hábitos de vida y dietéticos diferentes. Por lo tanto, son necesarios estudios en este ámbito, rigurosos y de mayor duración, que cuantifiquen con precisión la magnitud de sus efectos a largo plazo. Considerando todo lo anterior, el objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del aporte de estanoles vegetales en dosis de 2 g/día para la reducción de las cifras de cLDL de los pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia. Además, se cuantificó el efecto del aporte diario de estanoles en los demás parámetros del perfil lipídico, se evaluó la presencia de efectos adversos y se identificaron los factores asociados a una mayor reducción de las cifras de cLDL.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y en paralelo con grupo control placebo. Se seleccionó a los participantes en nueve consultas de medicina de familia de tres centros de salud del área sanitaria de Albacete. Los criterios de inclusión fueron: sujetos diagnosticados de hipercolesterolemia límite (CT, 200-249 mg/dl) o definida (CT \geq 250 mg/dl) con cLDL \geq 130 mg/dl y de edad \geq 18 años, usuarios de los centros participantes. Se excluyó a los que presentaban hipersensibilidad

conocida o contraindicación para los estanoles u otros componentes del alimento que los contiene (yogur líquido), con cifras de triglicéridos \geq 400 mg/dl, incapacidad física para colaborar y enfermedad crónica grave orgánica o psiquiátrica que dificultara la movilidad del paciente para acudir a las visitas o el consumo del producto lácteo. Todos los sujetos incluidos firmaron el consentimiento informado para participar tras la explicación adecuada del estudio. Este fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Albacete y se ajustó a las directrices éticas pertinentes para ensayos clínicos (Real Decreto 223/2004) y la Declaración de Helsinki.

El cálculo del tamaño muestral se basó en un valor medio esperado de cLDL de 190 ± 36 mg/dl¹⁵ en los participantes y en demostrar un efecto del 10% en cuanto a la reducción de cLDL para los que consumieran estanoles durante 1 año. Para obtener una potencia del 90% con un error alfa del 0,05 (hipótesis bilateral), se requerían 152 sujetos (76 en grupo activo y 76 en grupo a placebo). Asumiendo una proporción de pérdidas del 20%, se seleccionó a 182 sujetos distribuidos en dos grupos de igual tamaño (91 por grupo) para conseguir la máxima potencia estadística. De los 189 sujetos evaluados para la selección, 7 no aceptaron participar en el estudio (tasa de aceptación, 96,3%) (figura). El periodo de reclutamiento abarcó desde marzo de 2010 a febrero de 2011.

Se asignó a los 182 sujetos al grupo experimental o al control de manera aleatoria y equiprobable. La asignación se generó informáticamente a través de una secuencia de números aleatorios, siguiendo un sistema de bloques de tamaño 4 (asegurando que en un intervalo corto hubiera similar número de pacientes en ambos grupos). Esta asignación la realizó de manera centralizada un investigador del Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Albacete ajeno a las entrevistas y los análisis. La información con el número de identificación del paciente y el número de producto asignado se custodió en el servicio de farmacia en sobres sellados, opacos y numerados. Los envases con yogur (con o sin estanoles) se entregaron enmascarados a los pacientes. Para proteger el enmascaramiento, placebo y producto suplementado tenían idéntica apariencia y estaban identificados exclusivamente mediante un código cuya asignación era desconocida por paciente e investigador. Para garantizar la objetividad en la medición de los resultados, el estudio se realizó en condiciones de enmascaramiento para pacientes, investigadores y responsables del análisis de datos.

Respecto a la intervención, se administró un yogur líquido, comercializado en España, que contiene 2 g de ésteres de estanol vegetal por envase: sitostanol y campestanol (dosis recomendada por la *American Heart Association*, 1,5-3,0 g). Tanto el producto enriquecido como el placebo tenían las mismas características (composición, aspecto externo y sabor), pero el placebo no contenía ésteres de estanol. Se administró un envase diario, tras la comida principal, durante 12 meses. La composición de cada envase era: proteínas, 1,8 g; hidratos de carbono, 9,8 g; grasas (salvo estanol), 1,4 g; estanol vegetal, 2 g; vitamina B₆, 0,6 mg; ácido fólico, 60 μ g. Los participantes continuaron con los tratamientos hipolipemiantes prescritos previamente y los nuevos que se precisaran. A todos los participantes se les recomendó la

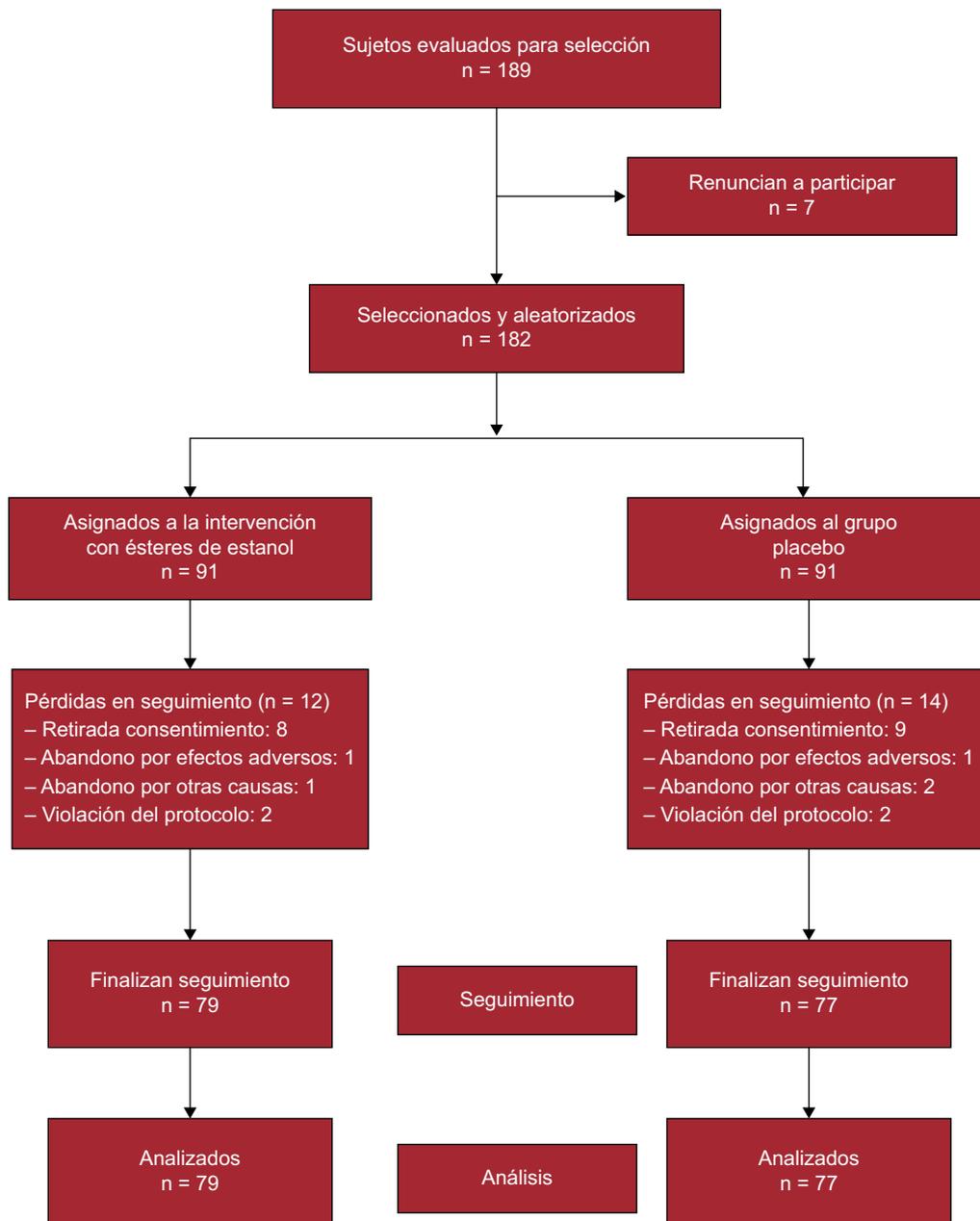


Figura. Esquema del estudio.

pauta terapéutica más adecuada en cada caso (medidas higiénico-dietéticas o medicación hipolipemiente, siguiendo las recomendaciones de la guía europea de prevención cardiovascular)¹⁶. Se indicó la práctica de ejercicio físico (al menos 30 min/día durante 4-5 días/semana) y las recomendaciones generales incluidas en la dieta mediterránea (cantidad y tipo de grasas, hidratos de carbono y proteínas).

La duración del seguimiento de los participantes fue de 12 meses. Tras obtener su consentimiento, se los citó para la visita inicial y toma de muestras para análisis. En la visita inicial, se aleatorizó a los participantes a uno de los dos grupos, se completaron los datos de anamnesis, analítica y exploración física y se dispuso el producto lácteo que correspondiera a cada caso (las sucesivas entregas se realizaron según su fecha de caducidad). Se realizaron visitas de seguimiento al cabo de 1, 3, 6 y 12 meses para registrar parámetros analíticos y de exploración física, según correspondiera. La variable principal fue la diferencia en las cifras

de cLDL al cabo de 12 meses. Se midió el perfil lipídico (CT, cLDL, cHDL [colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad] y triglicéridos) al cabo de 3 y 12 meses. Las determinaciones analíticas se practicaron en muestras tomadas de sangre venosa tras un ayuno no inferior a 12 h; la concentración plasmática de CT se determinó mediante el método CHODPAP y la de cLDL, con el método de Friedewald. Estas determinaciones se realizaron en el laboratorio de referencia (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete), que está acreditado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica. Otras variables determinadas fueron: características sociodemográficas (edad, sexo, estado civil, nivel de instrucción y categoría social), cumplimiento terapéutico mediante el test de Morisky-Green¹⁷ (se consideró buena adherencia que se respondiera adecuadamente a las cuatro preguntas dicotómicas del cuestionario, referidas al olvido de la toma del producto lácteo y la adecuación a la pauta), acontecimientos adversos, adherencia a recomendaciones dietéticas,

Tabla 1
Características basales de los participantes

Características	Muestra total	Grupo estanoles	Grupo control
Edad (años)	54,3 ± 10,6	54,8 ± 9,7	53,9 ± 11,4
Edad			
≤ 50 años	30,2	27,5	33,0
50-60 años	54,4	58,2	50,5
≥ 60 años	15,4	14,3	16,5
Mujeres	63,7	58,2	69,2
Casados o unión estable	84,6	82,4	86,8
Estudios secundarios o superiores	34,1	36,3	31,9
Clases sociales IVb, V y VI ^a	29,8	32,2	27,3
Enfermedad crónica en curso	61,0	56,0	65,9
Consumo de algún fármaco no hipolipemiente	54,4	52,7	56,0
Fumadores	17,0	16,5	17,6
Diabéticos	3,8	4,4	3,3
Hipertensos	30,2	31,9	28,6
Obesos	29,7	31,9	27,5
Realizaban actividad física ^b	66,1	60,4	71,9
Seguían dieta hipolipemiente	77,1	78,6	75,6
Consumo de estatinas	31,9	34,1	29,7
Peso (kg)	74,1 ± 13,8	74,5 ± 14,0	73,7 ± 13,7
IMC	28,1 ± 4,4	28,3 ± 4,2	28,0 ± 4,6
PAS (mmHg)	126,7 ± 18,3	127,0 ± 19,8	126,4 ± 16,7
PAD (mmHg)	78,2 ± 10,5	77,3 ± 10,2	79,0 ± 10,8
RCV (SCORE)	1,4 ± 1,8	1,5 ± 1,8	1,4 ± 1,7
RCV (REGICOR)	3,5 ± 2,4	3,7 ± 2,7	3,4 ± 2,1
RCV alto (SCORE ≥ 5) o ECV en curso ^c	14,5	15,6	13,5
CT en plasma (mg/dl)	234,0 ± 27,3	235,8 ± 32,1	232,0 ± 21,5
cLDL en plasma (mg/dl)	150,4 ± 25,3	152,3 ± 28,8	148,4 ± 21,3
cHDL en plasma (mg/dl)	55,5 ± 11,5	55,9 ± 12,1	55,2 ± 11,0
Triglicéridos en plasma (mg/dl)	118,7 ± 60,1	125,0 ± 73,9	112,3 ± 41,2

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; REGICOR: Registre Gironí del Cor; RCV: riesgo cardiovascular; SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

Los valores expresan porcentajes o media ± desviación estándar.

^a Trabajadores manuales semicualificados o no cualificados (de la industria, comercio, servicios y sector primario) y amas de casa.

^b Actividad física (activo: realiza ejercicio aeróbico ≥ 30 min al menos tres veces por semana).

^c Enfermedad cardiovascular: angina, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica.

consumo de alimentos (cuestionario hábitos)¹⁸, aparición de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular aterotrombótica y enfermedad arterial periférica), datos antropométricos (peso, talla e índice de masa corporal), actividad física, hábito tabáquico, presión arterial sistólica y diastólica, RCV (tablas SCORE [*Systematic Coronary Risk Evaluation*] para países de bajo RCV y REGICOR [Registre Gironí del Cor]), problemas de salud (Clasificación Internacional de Atención Primaria-2 de la WONCA [*World Organization of National Colleges, Academies, and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians*]), seguimiento de tratamiento farmacológico hipolipemiente y consumo de otros medicamentos. Se consideró causa de finalización del estudio: completado el periodo de observación, fallecimiento, violación del protocolo, acontecimiento adverso grave, enfermedad intercurrente que imposibilitara la ingesta alimentaria y abandono del paciente o retirada del consentimiento. No se realizaron cambios en el protocolo durante el transcurso del ensayo.

Respecto al análisis estadístico, se realizó una descripción de las características basales de los participantes de ambos grupos (medidas de tendencia central y dispersión). Posteriormente, se clasificó a los sujetos de ambos grupos en diferentes niveles de reducción de cLDL y de CT y se realizó un análisis bruto para

evaluar los siguientes parámetros y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%): aumento absoluto de beneficio, aumento relativo de beneficio y número de pacientes que es necesario tratar. Además, se describió y se comparó la incidencia de las variables resultado en ambos grupos (comparación de proporciones mediante prueba de la χ^2 o comparación de medias mediante prueba de la t de Student o de la U de Mann-Whitney, con un error alfa del 5%). La modificación de los parámetros en cada grupo se analizó mediante la prueba de la t para medidas repetidas. La posible existencia de factores de confusión o la interacción de otras variables en la relación entre la intervención propuesta y las variables resultado se evaluaron mediante modelos de regresión logística (variable dependiente: nivel de reducción de los parámetros lipídicos). Mediante regresión lineal múltiple, se analizaron las posibles variables relacionadas con una mayor reducción de las cifras de cLDL en el grupo que tomó estanoles y en el total de los participantes incluyendo en el modelo la siguientes variables: sexo, edad en años, estado civil, clase social, número de problemas de salud, número de medicamentos consumidos, consumo de tabaco, realización de actividad física, cifras plasmáticas de cLDL y CT, peso e índice de masa corporal, RCV determinado mediante SCORE y seguimiento de dieta hipolipemiente al inicio del estudio. El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar, y cada

Tabla 2

Evolución de los parámetros lipídicos y diferencias entre los grupos de intervención y placebo respecto a la reducción de esos parámetros al cabo de 3 y 12 meses

Parámetros lipídicos	3 meses			12 meses		
	Modificación desde basal (mg/dl), media (IC95%)	Diferencia de reducción (mg/dl), estanoles frente a placebo		Modificación desde basal (mg/dl), media (IC95%)	Diferencia de reducción (mg/dl), estanoles frente a placebo	
		Media (IC95%)	p		Media (IC95%)	p
<i>Colesterol total</i>						
Estanoles	-20,9 (-28,7 a -13,0)	15,5 (5,3 a 25,8)	0,003*	-16,5 (-24,1 a -8,8)	18,1 (8,1 a 28,2)	< 0,001*
Placebo	-5,3 (-12,0 a 1,3)			1,7 (-4,9 a 8,3)		
<i>cLDL</i>						
Estanoles	-21,0 (-28,2 a -13,7)	13,3 (3,8 a 22,8)	0,006*	-17,8 (-25,5 a -10,1)	13,7 (3,2 a 24,1)	0,011*
Placebo	-7,7 (-13,9 a -1,5)			-4,1 (-11,3 a 3,1)		
<i>cHDL</i>						
Estanoles	2,2 (-0,7 a 5,1)	-0,4 (-4,8 a 4,0)	NS	2,6 (-0,7 a 5,8)	0,1 (-6,1 a 6,0)	NS
Placebo	2,6 (-0,8 a 6,0)			2,5 (-0,5 a 5,5)		
<i>Triglicéridos</i>						
Estanoles	-1,3 (-8,0 a 10,6)	-10,2 (-22,3 a 1,9)	NS	-1,0 (-14,3 a 12,3)	-7,8 (-20,6 a 5,0)	NS
Placebo	8,9 (1,1 a 16,7)			6,8 (-2,1 a 15,7)		

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NS: no significativo. * Diferencia estadísticamente significativa en la reducción media entre los grupos de intervención y de control ($p < 0,05$).

individuo permaneció en el grupo al que fue asignado inicialmente. En este análisis se incluyó a todos los sujetos evaluados a los 3 y a los 12 meses, respectivamente, con independencia del cumplimiento de la toma del producto lácteo. La cifra de cLDL analizada fue la determinada en la visita correspondiente. Los análisis se realizaron con el programa SPSS.v.20.0.

RESULTADOS

De los 182 sujetos que iniciaron el estudio, 79 completaron el seguimiento en el grupo intervención y 77 en el grupo control. Los grupos no fueron diferentes en el porcentaje de sujetos que completaron el estudio (el 86,8 frente al 84,6%; $p = 0,672$). La distribución de los pacientes perdidos se muestra en la figura.

La media de edad era $54,3 \pm 10,6$ años. Las características basales de ambos grupos se muestran en la tabla 1. Al inicio del estudio tomaban estatinas 31 sujetos del grupo tratado con estanoles (34,1%) y 27 del control (29,7%); 18 pacientes del grupo intervención tomaban simvastatina; 10, atorvastatina; 2, rosuvastatina y 1, pravastatina. En el grupo control 17 sujetos tomaban simvastatina; 8, atorvastatina; 1, pravastatina y 1, fluvastatina. Ambos grupos manifestaron similares hábitos alimentarios respecto a frecuencia de consumo de aceite, verduras, ensaladas, carne, pescado y otros alimentos.

En la tabla 2 se muestran las diferencias entre los grupos de intervención y placebo respecto a los parámetros lipídicos a los 3 y 12 meses de seguimiento. Al comparar la modificación de las cifras de los diferentes parámetros lipídicos entre ambos grupos durante el seguimiento, se observó una mayor reducción media del CT en el grupo de intervención tanto a los 3 meses (15,5 [IC95%, 5,3-25,8] mg/dl; $p = 0,003$) como a los 12 meses (18,1 [IC95%, 8,1-28,2] mg/dl; $p < 0,001$). La disminución del cLDL también era superior en los que tomaron estanoles al cabo de 3 meses (13,3 [IC95%, 3,8-22,8] mg/dl; $p = 0,006$) y a los 12 meses (13,7 [IC95%, 3,2-24,1] mg/dl; $p = 0,011$). No aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre uno y otro grupo respecto al cHDL, triglicéridos, CT/cHDL y cLDL/cHDL.

El grupo que tomó estanoles mostraba a los 12 meses una reducción media del cLDL respecto al inicial significativamente superior que el control (el 11,0 frente al 0,9%; IC95%, 2,1-18,1%; $p = 0,014$). También fue superior la reducción del CT (el 6,1 frente al 1,3%; IC95%, 3,0-11,7%; $p = 0,001$).

Se comprobó que la proporción de sujetos que redujo sus cifras de cLDL fue significativamente superior en el grupo tratado con estanoles tanto a los 3 meses (riesgo relativo [RR] = 1,38; IC95%, 1,10-1,74) como a los 12 meses (RR = 1,47; IC95%, 1,13-1,91). También se observó una proporción significativamente superior de sujetos que alcanzaron una reducción del 10% en las cifras de cLDL del grupo tratado respecto al grupo controlado con placebo a los 3 meses (RR = 1,74; IC95%, 1,16-2,62) y al año (RR = 1,72; IC95%, 1,11-2,65). Al cabo de 12 meses, el aumento absoluto del beneficio por alcanzar una reducción de cLDL del 10% fue del 20% (IC95%, 5-34%); el aumento relativo del beneficio, del 42% (IC95%, 10-62%), y un número de pacientes que es necesario tratar de 5. Respecto a la reducción del 10% del CT al año, también fue mayor en los que consumieron estanoles (RR = 2,57; IC95%, 1,38-4,77).

En cuanto a efectos secundarios, 7 pacientes (7,7%) del grupo intervención y 6 (6,7%) del grupo control experimentaron alguno, sin diferencias estadísticamente significativas entre un grupo y otro respecto a efectos adversos ($p = 0,733$). Todos los efectos secundarios en ambos grupos fueron de tipo gastrointestinal (epigastralgia, sensación de plenitud, meteorismo).

Respecto a la adherencia al producto lácteo, el 73,0% (IC95%, 65,7-80,2%) de los participantes manifestaron un cumplimiento adecuado a los 3 meses y el 72,2% (IC95%, 64,7-79,7%), al año. No se observaron diferencias intergrupales estadísticamente significativas respecto al cumplimiento a los 3 meses (el 68,7 frente al 77,6%) y a los 12 meses (el 68,8 frente al 75,5%).

Tanto a los 3 como a los 12 meses, no se observaron diferencias intergrupales estadísticamente significativas respecto a la toma de estatinas y el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas.

Tabla 3

Modelo de regresión lineal múltiple para las variables relacionadas con mayor reducción de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en todos los participantes

Variables	β (IC95%)	t	p
Constante	-124,66 (-163,25 a -86,07)	-	-
Edad mayor	0,786 (0,34-1,22)	3,52	0,001
Consumo de estanoles	9,26 (0,14-18,38)	2,01	0,04
Valor superior basal de cLDL en plasma	0,59 (0,40-0,77)	6,16	< 0,00001

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4

Modelo de regresión lineal múltiple para las variables relacionadas con mayor reducción de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en el grupo de intervención

VARIABLES	β (IC95%)	t	p
Constante	-122,05 (-178,73 a -65,37)	—	—
Edad mayor	1,46 (0,67-2,25)	3,71	0,0004
Soltero, divorciado o viudo	-18,16 (-35,17 a -1,14)	-2,13	0,037
Mayor número de problemas de salud	6,80 (0,71-12,89)	2,23	0,029
Menor número de fármacos no hipolipemiantes consumidos	-8,67 (-14,30 a -3,03)	-3,08	0,003
Valor superior basal de cLDL en plasma	0,49 (0,27-0,71)	4,45	0,00004

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Al cabo de 12 meses consumían estatinas 28 pacientes del grupo de intervención (35,4%) y 25 del control (32,9%). A lo largo de todo el seguimiento, se prescribió una estatina a 2 pacientes del grupo de intervención y 2 del grupo control. No se modificaron la dosis ni el tipo de estatina en ninguno de los grupos durante todo el seguimiento.

Al comparar ambos grupos respecto a la modificación de parámetros antropométricos, presión arterial y RCV durante el seguimiento, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En las tablas 3 y 4 se muestran los factores relacionados en la regresión lineal múltiple con mayor reducción de las cifras de cLDL a los 12 meses, en el total de participantes y en los sujetos que consumieron estanoles respectivamente. Las variables relacionadas con una mayor reducción de las cifras de cLDL a los 12 meses en todos los participantes fueron, además del tipo de tratamiento ($\beta = 9,26$; IC95%, 0,14-18,38), tener más edad ($\beta = 0,79$; IC95%, 0,34-1,22) y presentar una cifra inicial de cLDL superior ($\beta = 0,59$; IC95%, 0,40-0,77).

DISCUSIÓN

Los estudios sobre efectividad de estanoles en hipercolesterolemia muestran una amplia variabilidad en cuanto a su diseño, si se considera la duración de su consumo, el producto administrado, el tamaño muestral o las características epidemiológicas de la población. Los resultados del presente estudio muestran que, en comparación con el consumo de yogur con placebo, la ingesta diaria de 2 g de estanoles vegetales se asoció a una disminución > 10% de los valores plasmáticos de cLDL respecto a los iniciales, tanto a los 3 meses como tras 1 año de consumo. Esta reducción del 10% de cLDL podría suponer una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular^{8,9,19}.

Los resultados de este estudio coinciden con los de un reciente metanálisis que evaluó el efecto de los fitosteroles incorporados en nueve tipos de alimentos distintos y consumidos durante diferentes lapsos²⁰. Los estudios previos con estanoles administrados en forma de yogur han mostrado reducciones de cLDL y CT similares²¹ o inferiores²² a las del presente estudio. También se ha observado una disminución similar al suplementar con estanoles otros alimentos²³. Como en estudios previos, los resultados no mostraron modificaciones de cHDL y triglicéridos^{12,21}.

Respecto a la diferencia con estudios previos, este aporta resultados a largo plazo del efecto de los estanoles, pues son escasos los estudios realizados con una duración superior a 4 semanas y la gran mayoría ellos no superaron los 2 meses²⁴⁻²⁶. Además, se ha demostrado ese efecto en el cLDL en una amplia muestra de pacientes con hipercolesterolemia atendidos en atención primaria, siguiendo las recomendaciones terapéuticas habituales de práctica clínica adaptadas a la población española. También se ha comprobado que los efectos secundarios manifestados tras consumir estanoles durante 1 año no son más graves que los descritos previamente^{18,24}.

Los resultados del presente estudio concuerdan con la evidencia disponible y permiten considerar los alimentos con estanoles para los pacientes en prevención primaria cuyo RCV no justifique la administración de estatinas^{27,28} y los que necesiten un tratamiento simultáneo con estatinas^{6,28,29}. Por lo tanto, los estanoles pueden ser útiles en prevención tanto primaria como secundaria⁶ por permitir la utilización de dosis menores de estatinas y evitar los posibles efectos secundarios de estas.

Por otra parte, se ha comprobado que la edad y las concentraciones iniciales de cLDL se relacionaron con mayor reducción del cLDL. Similares resultados se han indicado en varios metanálisis^{22,30}, aunque explicaban el efecto de la edad en función del de la cifras iniciales de cLDL, mientras que en el presente estudio el efecto de la edad se mantiene al excluir el cLDL basal del modelo de regresión. La distribución etaria de la muestra podría tener alguna relación con estos resultados.

Limitaciones

Entre las limitaciones de este estudio, cabe señalar que las modificaciones de la dieta o del uso de estatinas podrían alterar los resultados; sin embargo, no hubo cambios significativos respecto al inicio, por lo que es poco probable que las reducciones en el perfil lipídico observadas se debieran a cambios en la dieta o en la toma de estatinas. Además, se comprobó la ausencia de diferencias entre el grupo que tomó estanoles y el control respecto a toma de hipolipemiantes y consumo de alimentos. Por otra parte, como limitación se podría plantear que el uso de estanoles podría afectar a la adherencia a las estatinas, pero se ha comprobado en estudios previos que el consumo diario de alimentos con estanoles no modificó la adherencia³¹. Las características del medio en que se realizó este estudio podrían representar una limitación que dificultara la extrapolación de sus resultados; sin embargo, se trata de un ensayo clínico aleatorizado sobre pacientes displicémicos habituales de las consultas de atención primaria, cuyas características no deben ser diferentes de las de otras poblaciones de pacientes con hipercolesterolemia.

Tras comprobar la efectividad de los estanoles vegetales para reducir las concentraciones de CT y cLDL al cabo de 1 año, probablemente sean necesarios nuevos estudios controlados de mayor duración que permitan determinar su efectividad en la disminución de eventos cardiovasculares⁴, pues hasta este momento no se dispone de datos de su efecto en prevención de enfermedad cardiovascular⁹. También se precisan nuevos estudios diseñados específicamente para conocer los factores asociados a la magnitud de la reducción del cLDL tras el consumo de estanoles a largo plazo. Además, mediante esas investigaciones con estanoles consumidos durante más tiempo, se podrá estudiar si la aparición de efectos adversos se modifica⁹. Por otra parte, son necesarios nuevos estudios sobre adherencia a los estanoles y los posibles factores relacionados con ella, como el tipo de alimento suplementado, la dosis diaria o el número de tomas al día.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos demuestran la eficacia de los estanoles vegetales en la reducción del cLDL de sujetos con hipercolesterolemia pues, en este estudio aleatorizado y controlado con placebo, muestran que, en comparación con el consumo de yogur sin estanoles, la ingesta diaria de 2 g de estanoles vegetales durante 1 año se asocia a una disminución del cLDL plasmático. Esta reducción superó el 10% respecto a los valores iniciales tanto a los 3 meses como al cabo de 1 año de consumo, y podría resultar clínicamente relevante. Estos resultados permiten considerar para pacientes con hipercolesterolemia el consumo de estanoles vegetales en una toma diaria, si se tiene en cuenta, además de su efectividad, la adecuada adherencia y los escasos efectos adversos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los pacientes y profesionales que han participado en la realización de este estudio.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por la FISCAM (Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha), resolución de fecha 23 de diciembre de 2009 (publicado en el *Diario Oficial de Castilla-La Mancha* el 4 de enero de 2010). Esta beca permitió adquirir el producto administrado.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:926-40.
- Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres del Rego A, Alvarez-Sala Walther LA. Cifras de colesterol adecuadas en pacientes coronarios y diabéticos. Análisis según especialidades médicas y comunidades autónomas. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:748-9.
- Cordero A, López-Palop R, Bertomeu-González V, Carrillo P, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V. Perfil clínico y pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dl. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:588-9.
- DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kothoria M, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008. Disponible en: www.nice.org.uk/CG71
- Wu T, Fu J, Yang Y, Zhang L, Han J. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18:179-86.
- Plat J, Brufau G, Dallinga-Thie GM, Dasselaar M, Mensink RP. A plant stanol yogurt drink alone or combined with a low-dose statin lowers serum triacylglycerol and non-HDL cholesterol in metabolic syndrome patients. *J Nutr*. 2009;139:1143-9.
- Weingärtner O, Böhm M, Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2009;30:404-9.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82-96.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A Ra report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- Mensink RP, Ebbing S, Lindhout M, Plat J, Van Heugten MM. Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations. *Atherosclerosis*. 2002;160:205-13.
- Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr*. 2000;130:767-76.
- O'Neill FH, Brynes A, Mandeno R, Rendell N, Taylor G, Seed M, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:133-42.
- Barrios V, Martínez M, Tomás JP, Herranz I, Prieto L, Llisteri JL, et al. Perfil clínico de la población hipercolesterolémica española y diferencias entre sexos. Estudio LIPY-CARE. *Hipertensión*. 2004;21:395-402.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
- Castro Rodríguez P, Bellido Guerrero D, Pertega Díaz S; Grupo Colaborativo del Estudio. Elaboración y validación de un nuevo cuestionario de hábitos alimentarios para pacientes con sobrepeso y obesidad. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:130-9.
- Malinowski JM, Gehret MM. Phytosterols for dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:1165-73.
- Cusack LK, Fernandez ML, Volek JS. The food matrix and sterol characteristics affect the plasma cholesterol lowering of phytosterol/phytostanol. *Adv Nutr*. 2013;4:633-43.
- Hyun YJ, Kim OY, Kang JB, Lee JH, Jang Y, Liponkoski L, et al. Plant stanol esters in low-fat yogurt reduces total and low-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein oxidation in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects. *Nutr Res*. 2005;25:743-53.
- Buyuktuncer Z, Fisunoğlu M, Guven GS, Unal S, Besler HT. The cholesterol lowering efficacy of plant stanol ester yoghurt in a Turkish population: a double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids Health Dis*. 2013;12:91.
- Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis*. 2012;11:140.
- Algorta Pineda J, Chinchetru Ranedo MJ, Aguirre Anda J, Francisco Terreros S. Eficacia hipocolesterolemizante de un yogur que contiene ésteres de estanol vegetal. *Rev Clin Esp*. 2005;205:63-6.
- Plat J, Mensink RP. Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*. 2000;148:101-12.
- Hallikainen MA, Uusitupa MJ. 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;69:403-10.
- Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A, et al. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18:S1-16.
- Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegard L, Jessup W, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232:346-60.
- Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr*. 2009;28:517-24.
- Demonty I, Ras RT, Van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr*. 2009;139:271-84.
- Eussen SR, Bouvy ML, Rompelberg CJ, Van der Elst ME, Garssen J, Oosterveld MH, et al. Influence of the use of functional foods enriched with phytosterols/stanols on adherence to statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:830-7.