

## ESTUDIOS Y VALOR DE LAS LIPOPROTEINAS EN ARTERIOESCLEROSIS

Dr. Mariano Defilló Ricart.

Internista, Cardiólogo. Jefe del Departamento de Medicina  
Interna, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
(UNPHU).

Las lipoproteínas constituyen la única forma soluble de lípidos en plasma, excepción de los ácidos grasos libres, siendo su sistema de transporte, tanto del metabolismo exógeno como del endógeno. Están formadas por triglicéridos, colesterol y fosfolípidos en proporciones variables y un tipo particular de proteínas (apoproteína), esto determina que su densidad y carga eléctrica sean distintas permitiendo separarlas y clasificarlas ya sea por la rapidez de flotación en la ultracentrifuga o bien por sus movimientos durante la electroforesis. Estos dos métodos: Ultracentrifugación y electroforesis además de la precipitación diferencial son los usados para la clasificación de las lipoproteínas.

Debemos mencionar que apolipoproteínas específicas ya han sido identificadas en fracciones separadas de lipoproteínas con funciones tales como activación de lipoproteínas lipasas o lecitín-colesterol-acil-transferasa. Es de presumir que investigaciones futuras acerca de ellas nos aporten un sistema de clasificación.<sup>2</sup>.

Existen 5 lipoproteínas plasmáticas, encontrándose 4 de ellas normalmente en el plasma: Quilomicrones, de muy baja densidad (V.L.D.L.) o prebeta, de baja densidad (L.D.L.) o beta y alta densidad (H.D.L.) o alfa<sup>3</sup>.

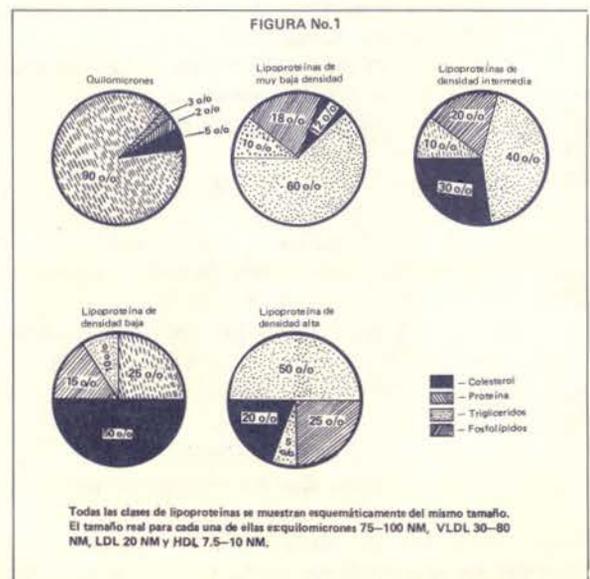
La composición de estas lipoproteínas se muestra en la figura No.1. Es fácil apreciar que a medida que el tamaño de la partícula lipoprotéica se hace menor, la densidad aumenta, la proporción de triglicéridos disminuye mientras que la de colesterol aumenta, excepción única para los de alta densidad y su contenido en colesterol, puesto que los de baja transportan mayor cantidad de éste.

En la próxima figura, No.2, se puede apreciar las diferentes densidades de las lipoproteínas así como su migración en la electroforesis. Destacaremos que las intermedias tienen una densidad de 1.006 a 1.019 y no son mostradas en la figura.

¿Cuál es la función de ellas?

Los quilomicrones son los de partículas más grandes y menos densas. Representan el paso inicial del metabolismo exógeno siendo sintetizadas en el intestino delgado a partir de la grasa ingerida añadiéndosele la apoproteína A. Alrededor de 70 a 150 g. de triglicéridos ingresan al organismo por esta vía. No se encuentran normalmente en el plasma de pacientes con ayuno de más de 12 horas.

Las de muy baja densidad son sintetizadas mayormente en el hígado, pero además en intestino delgado, a partir de ácidos grasos libres, carbohidratos y triglicéridos de cadena mediana, representando el paso inicial del metabolismo endógeno<sup>3</sup>. Contiene las apoproteínas B y C. Alrededor



de 20 a 60 g. de triglicéridos provienen de esta vía diariamente.

Las de baja densidad derivan enzimáticamente de las intermedias, al ser metabolizadas a nivel periférico por la acción de la lipoproteína lipasa no hepática y posiblemente de la hepática<sup>2</sup>.

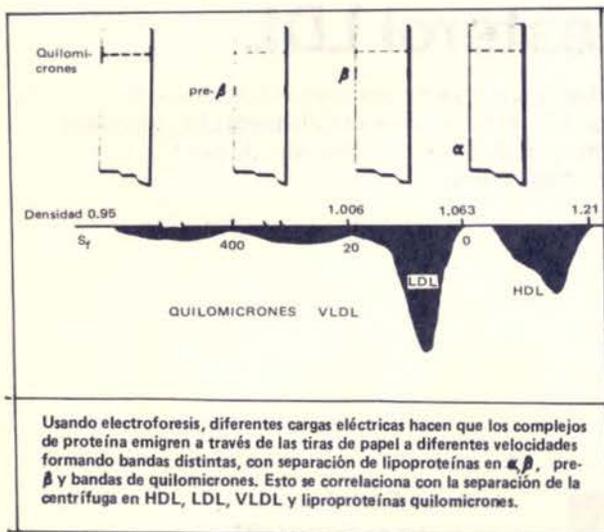
Tienen una vida promedio de 3 días al contrario de las de muy baja que solo duran horas, máximo 24. Ellas transportan alrededor de 50 a 60% del colesterol del plasma y son las responsables de la mayoría de este que queda atrapado en las paredes de los vasos sanguíneos en forma de ésteres<sup>1</sup>. Aparentemente el tamaño particular y las propiedades físicoquímicas hacen que su entrada a los vasos sanguíneos sea más fácil que su salida, quedando atrapados se desintegran pero dejan sus desechos difíciles de metabolizar: Ésteres de colesterol<sup>1</sup>.

Las de alta densidad son mayormente sintetizadas en el hígado<sup>3</sup> y se consideran como sus funciones principales las siguientes: Interactuar con una enzima de la sangre periférica, lecitin-colesterol-acil-transferasa para remover y esterificar el colesterol de la membrana celular para así transportarle al hígado y degradarlo<sup>2</sup>. Además compite con la lipoproteína de baja densidad en sus sitios de recepción, preservando, hasta cierto grado, la captación celular del colesterol.

En otras palabras esta lipoproteína se puede considerar como un basurero para el colesterol<sup>2</sup>.

Aunque todas las células orgánicas pueden producir colesterol y fosfolípidos solo el hígado y el intestino pueden liberar triglicéridos, el complejo energético que contiene ésteres de glicerol y ácidos grasos libres, el cuál se considera como el único capaz de liberar energía, de manera que tanto el colesterol como los fosfolípidos no son lípidos contenedores de energía pero de alguna manera ayudan a los triglicéridos y su unión con la proteína para formar las lipoproteínas y así ser el vehículo transportador de los triglicéridos.

¿Cómo ocurren las alteraciones de las lipoproteínas?



ALGUNAS CARACTERISTICAS DE TIPOS DE HIPERLIPIDEMIA

	I	II	III	IV	V
Patrón electroforético					
Apariencia del plasma refrigerado	Capa cremosa sobre plasma claro	Claro o ligeramente nebuloso	Ligeramente nublado a muy nublado	Claro nublado o lechoso	Capa cremosa sobre un plasma lechoso
Colesterol	Normal	Elevado	Elevado	Normal o elevado	Elevado
Triglicéridos	Elevado	Normal o ligeramente elevado	Elevado	Elevado	Elevado

Únicamente por aumento o disminución de ellas, pudiendo ser hereditarias o adquiridas.

Para afirmar que es hereditaria o familiar debemos encontrar la misma alteración en el 50% de los familiares cercanos o que un familiar de primer grado presente la misma alteración<sup>4</sup>.

Cada día surgen nuevas enfermedades capaces de producir una hiperlipoproteinemia adquirida.

Tal como se aprecia en la figura 3, existen 5 tipos de hiperlipoproteinemias, según la clasificación de Fredrickson por estudios electrofreticos, las que obedecen a aumento de quilomicrones, muy baja densidad, baja densidad e intermedia<sup>3</sup>. Hasta hoy día no se conoce ninguna hiperlipoproteinemia por aumento de las de alta densidad.

El tipo I se caracteriza por aumento de quilomicrones, presentando característicamente un suero claro con tope de crema cuando se deja en la nevera por 8 horas a 4°C. El tipo II presenta dos variantes, la A que solo muestra aumento de los de baja densidad y el B que además presenta aumento de los de muy baja densidad. El suero puede estar claro en el A pero ligeramente turbio en el B. El tipo III o enfermedad beta amplia es la única que solamente se diagnostica con certeza por electroforesis de lipoproteínas, ya que obedece a un aumento de las de densidad intermedia que normalmente no se encuentran en el plasma. Produce un suero de ligeramente a muy turbio.

El tipo IV obedece a aumento de las de muy baja densidad, pudiendo ser el suero turbio, lechoso y a veces claro. El V presenta aumento de quilomicrones y de las de muy baja densidad siendo por lo tanto una combinación del I y IV. Su suero es turbio con un tope de crema.

Las más frecuentes son II A y B y IV.

En nuestro medio el tipo IV es el más frecuentemente encontrado en la práctica diaria<sup>5</sup>.

¿Cuál es la importancia de estas hiperlipoproteinemias?

Evidencia experimental y estudios epidemiológicos tales como Framingham<sup>6</sup>, Puerto Rico<sup>7</sup> y Honolulu<sup>8</sup> han demostrado el rol de las lipoproteínas en el desarrollo de la

cardiopatía coronaria por lo que se consideran como uno de los factores de riesgo más importantes en la predicción de ellas, <sup>6,7,8</sup> El interés primordial se centralizó sobre el enfoque de los tipos II, IV y III o sea L.D.L., V.L.D.L. e I.D.L. (Baja, muy baja e intermedias).

De manera que mientras mayor fuera la concentración serica de ellas, al igual que el colesterol total o triglicéridos, mayor era el riesgo de enfermedad coronaria. <sup>9,10,11,12</sup>

Ha habido muy poco interés en el rol de la lipoproteína de alta densidad, la que normalmente transporta alrededor del 20% del colesterol plasmático, posiblemente por el hecho de que su aumento no es conocido como causante de hiperlipoproteinemia. Esta ignorancia es curiosa ya que desde 1951, Barr y colaboradores <sup>13</sup> reportaron que hombres sanos tenían niveles más elevados de lipoproteína de alta densidad que aquellos que habían muerto de cardiopatía coronaria. Esta observación fue confirmada en estudios ulteriores <sup>14,15</sup>.

Parece ser que la lipoproteína de alta densidad presenta una relación inversa al riesgo de desarrollar la cardiopatía coronaria, mientras menor es su concentración mayor es el riesgo.

En 1977, Castelli y colaboradores <sup>14</sup> del estudio de Framingham con una muestra de 6859 personas a quienes se les dosificó lípidos y lipoproteínas, llegaron a la conclusión de que la lipoproteína de alta densidad era un factor protector contra el desarrollo de la cardiopatía isquémica y que la concentración del colesterol de la lipoproteína de alta densidad parecía ser el más fiel indicador de la cardiopatía

TABLA 1.

## MECANISMOS POSTULADOS EN HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS

## I HIPERTRIGLICERIDEMIA

## 1.- POR DISMINUCION DE \*ALPHP--

- Diabetes Mellitus Severa
- Hipotiroidismo
- Ingestión de etanol
- Pancreatitis
- Contraceptivos hormonales (estrógenos)
- Disglobulinemias
- Lipodistrofia
- Uremia no nefrótica

## 2.- POR PRODUCCION HEPATICA AUMENTADA

## A.- POR LIPOLISIS AUMENTADA

- Diabetes mellitus severa
- Dosis altas de corticosteroides y en hiperplasia suprarrenal

## B.- POR INGESTA EXAGERADA DE CARBOHIDRATOS

## C.- MECANISMO OSCURO

- Uremia no nefrótica
- Contraceptivos hormonales (estrógenos)
- Diabetes Mellitus
- Síndrome nefrótico
- Ingestión de etanol
- Enfermedad de Von Gierke

## II.- HIPERCOLESTEROLEMIA

## 1.- POR AUMENTO DE INGESTA

- Dietas muy ricas en colesterol

## 2.- POR AUMENTO EN LA PRODUCCION

- Síndrome nefrótico
- Hepatoma
- Progestágenos

## 3.- POR DISMINUCION EN LA DEGRADACION

- Hipotiroidismo

## 4.- POR PRODUCCION DE LIPOPROTEINAS ANORMALES

- Enfermedad biliar obstructiva.

\* ALPHP: Actividad lipolítica postheparínica del plasma.

TABLA 2

## HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS

TIPO	ALTERACIONES RESPONSABLES
NO CLASIFICABLE	ENFERMEDAD HEPATICA OBSTRUCTIVA - MIELOMA
I	DIABETES MELLITUS SEVERA--PANCREATITIS, DISGLOBULINEMIAS (Lupus eritematoso, linfomas, macroglobulinemias, crioglobulinemias, mieloma múltiple) HIPOTIROIDISMO, DOSIS ALTAS DE ESTEROIDES
II	HIPOTIROIDISMO SINDROME NEFROTICO MIELOMA MULTIPLE HIPERCALCEMIA IDIOPATICA PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE UREMICOS EN DIALISIS USO DE TIAZIDAS
III	HIPOTIROIDISMO DISGLOBULINEMIA
IV	DIABETES MELLITUS HIPOTIROIDISMO SINDROME NEFROTICO CONTRACEPTIVOS HORMONALES UREMIA NO NEFROTICA EMBARAZO (Hiperlipoproteinemia fisiológica) DISGLOBULINEMIA GLUCOGENOSIS HIPERCALCEMIA IDIOPATICA ALCOHOL SINDROME DE WERNER
V	DIABETES MELLITUS SEVERA PANCREATITIS LIPODISTROFIA ALCOHOL UREMIA DISGLOBULINEMIA GLUCOGENOSIS

coronaria. Niveles elevados serían protectores, mientras que niveles bajos, serían lo contrario. Esto tiene tremenda importancia en los estudios epidemiológicos para detectar la cardiopatía coronaria.

Es digno de mencionarse que niveles anormalmente bajos son encontrados en diabetes mellitus, nefropatías y hepatopatías <sup>2</sup> así como que las mujeres presentan niveles más altos que los hombres debido a los estrógenos, lo que quizás explique la cierta relativa inmunidad a la cardiopatía coronaria de la mujer premenopáusica <sup>14</sup>.

Los mecanismos de producción de hiperlipoproteinemias secundarias <sup>16</sup> son para triglicéridos:

- 1.- Disminución de la actividad lipolítica post-heparínica del plasma.
- 2.- Producción hepática aumentada ya sea por aumentada lipólisis, ingesta exagerada de carbohidratos o mecanismos aún no conocidos.

Para el colesterol, estos mecanismos son:

- 1.- Aumento de ingesta
- 2.- Aumento en su producción
- 3.- Disminución de su degradación y
- 4.- Producción de lipoproteínas anormales.

En la Tabla 1 mostramos los mecanismos postulados en hiperlipoproteinemias secundarias y en la Tabla 2 mostramos las diferentes enfermedades capaces de producir una hiperlipoproteinemia secundaria, obsérvese que dos de ellas no son clasificables por no producir ningún patrón carac-

terístico: Enfermedad obstructiva de vías biliares y mieloma múltiple.<sup>16</sup>

Para finalizar debemos mencionar las dos enfermedades que ocurren por disminución o ausencia de un tipo de lipoproteínas, diagnosticándose ambas por la electroforesis de las lipoproteínas. La primera es la abetalipoproteinemia o enfermedad de Bassen — Kornsweig, la que se caracteriza por ausencia o deficiencia severa de la lipoproteína de baja densidad y la segunda es la enfermedad de Tangier o deficiencia severa o ausencia de lipoproteína de alta densidad. Ambas condiciones son muy raras y de orden familiar encontrándose una disminución de la lipoproteínas envueltas en los familiares. Únicamente la enfermedad de Tangier como era de esperarse por las funciones de la lipoproteína de alta densidad, predispone a la arteroclerosis precoz.

**Dr. Mariano Defilló Ricart**

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Levy, R. I. Lipidos: Metabolismo Normal y trastornos del metabolismo, panfletos de Imperial Chemical Industries sobre aspectos clínicos de la hiperlipidemia.
- 2.— Schifman, R. B.: High Density Lipoprotein Cholesterol, Check Sample, April, 1929.
- 3.— Levy, R. I.; Morganroth, J. and Rifkin, B.M.: Treatment of Hyperlipidemia, N. Engl. J. Med. 290: 1295, 1974.
- 4.— Castelli W P and Moran R.F. Lipid Studies for Assessing the risk of cardiovascular disease and imperlipidemia Human Pathology 2: 153, 1971.
- 5.— Khouri, Ml. Estudio comparativo de dos métodos para determinación de Lipoproteínas. Nefelometría y Electroforesis. A proposito de 100 casos Tesis U.N.P.H.U. 1977.
- 6.— Gordon, T. and Kannel, W. B.: Introduction and General Background in the Framingham Study. The Framingham study. Sections 1 an 2. Bethesda, National Heart and Lung institute, 1968.
- 7.— García-Palmieri, M. R. Costas, R. and Cruz-Vidal, M.E. Al: Risk Factors and Prevalence of Coronary heart disease in Puerto Rico. Circulation 42: S41, 1970.
- 8.— Gordon, T. García — Palmieri, M. R. Kagan, A, et al: Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico, J. Chronic Dis 27: 329, 1974.
- 9.— Gofman, J. W., Young, W. and Tandy R.: Ischemic Heart Disease, Atherosclerosis and Longevity. Circulation 34: 679, 1966.
- 10.— Kannel, W. B.; Castelli, W.P. Gordon, J et al: Serum Cholesterol, lipoproteins, and Risk of coronary heart diseases. The Framingham study. Ann intern Med. 24: 1, 1971.
11. Albrink, M. J. Meigs, J. W. and Man, E.B.: Serum Lipids, Hypertension and coronary artery disease Am J. Med 31: 4, 1961.
- 12.— Carlson, L. A. and Bottinger, L. E.: Ischemic heart Disease in relation fasting values of Plasma trigly cerides and cholesterol. Lancet 1.865, 1972.
- 13.— Baar, D. P. Russ, E.M. and Eder, A.: Protein-Lipid Relationship in human Plasma, in Atherosclerosis and related conditions. Am. J. Med. 11: 480, 1951.
- 14.— Castekum W. P. Doyle, J. T., Gordon, et al: HDL Cholesterol levels (HDLc) in coronary heart Disease. A cooperative Lipoprotein Phenotyping study Circulation 52: 11, 1975.
- 15.— Gordon, T. Castell, W.P. Hjortlagnd, M.C., Kannel, W.B. and Dawber, T.R.: Higt Density Lipoprotein as a Protective Factor Against Coronary Heart Disease the Framingham stud. AM. J. Med. 62: 707, 1977.
- 16.— Gomez Perez, F. J. y Zorrilla, E.: Hiperlipo proteingmias Secundarias. Panfletos de imperial Chemical Industries sobre aspectos clínicos de la Hiperlipidemia.