

MEDICINA AL DIA

HIPERLIPOPROTEINEMIAS: COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS

Dr. Douglas R. Bournigal R., miembro CP, ACC

Profesor de Medicina Interna y Cardiología, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, R.D.

Primera parte: Introducción, nomenclatura y fisiología, laboratorio

Segunda parte: Entidades clínicas

Tercera parte: Tratamiento

PRIMERA PARTE:

INTRODUCCION

A pesar de haber podido disminuirse la tasa de mortalidad a consecuencia de una prevención en los infartos del miocardio, en la actualidad éstos todavía siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados.

Entre los factores de riesgos modificables, el colesterol ha recibido considerable atención desde el inicio del siglo cuando se demostró que animales nutridos a base de dieta exagerada en colesterol culminaban con aterosclerosis. Los alemanes más tarde describieron al lípido "colesterín" como el constituyente principal de las placas de ateromas.

Estudios epidemiológicos han demostrado la relación de causa-efecto entre niveles altos de colesterol y la enfermedad coronaria.

EL COLESTEROL ELEVADO PREDICE ENFERMEDAD CORONARIA FUTURA

Los resultados del primer estudio bien diseñado y extenso fueron publicados en 1971. El estudio de Framingham examinó el riesgo prospectivo durante un lapso de 14 años en aproximadamente 5,100 hombres y mujeres tomando en consideración los valores iniciales de colesterol y

concluyó que niveles elevados de colesterol pueden predecir el desarrollo de la enfermedad coronaria en el hombre.¹

Para los que reclaman que estas conclusiones sean reproducidas, el estudio MRFIT (Estudio de Modificación de Factores Múltiples de Riesgos) demostró que la mortalidad era elevada debido a la Enfermedad Obstructiva Coronaria en un grupo de 12,866 hombres entre 35 a 57 años con colesterol elevado, entre otros factores.²

EL RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA DISMINUYE CUANDO BAJA UN COLESTEROL LDL ELEVADO

Ahora bien, estos estudios bien diseñados y extensos y aceptados por científicos de todo el mundo han mostrado una mortalidad alta por infarto del miocardio en pacientes con colesterol elevado, y cabe preguntar: ¿Existe alguna prueba de que el disminuir el colesterol aminora el riesgo? El estudio multicéntrico y a doble ciego conocido como el LRC-CPPT (Investigación Clínica de Lípidos para Prevención Primaria de Coronariopatía) publicado en 1984 demostró el beneficio de la dieta y fármacos hipolipemiantes al disminuir el colesterol elevado en 3,806 hombres de edad media a riesgo de enfermedad coronaria. El estudio

Tabla No. 1

	Quilomicron	VLDL	IDL	LDL	HDL
Constituyente principal %:					
Triglicéridos	95	60	40		
Colesterol	3	20	30	50	30
Apoproteína					50
Tipo	A, B, C, E	B, C, E	B, E	B	A, C, E
DENSIDAD y (valores max.)	(0.95)	1.006	1.019	1.063	1.210
TAMAÑO (A)	5000	800	300	200	80
Plasma con exceso	Nata superficial	Turbio	Turbio	Claro	Claro
Electroforesis	Inicio	Pre-beta	Beta ancha	Beta	Alfa
Origen	Dieta	Hígado	VLDL e intestino	IDL	Hígado e intestino

duró 7 años y arrojó datos estadísticos que sugieren que por una disminución de cada 23mg.% de colesterol de baja densidad se obtiene una disminución de un 20% del riesgo a padecer la enfermedad coronaria.³

EXISTE UNA CAMPAÑA INTENSA PARA LLEVAR LOS NIVELES DE COLESTEROL A CIFRAS DE MINIMO RIESGO PARA ATEROESCLEROSIS

Debido a estos 3 artículos de peso ha surgido una campaña intensa para controlar el colesterol y las cifras aceptadas como de mínimo riesgo, son extremadamente estrictas. Ya los pacientes concientizados por esta campaña educativa por todos los medios populares demandan evaluación de sus lípidos. El entendimiento correcto para el diagnóstico y manejo de los pacientes con lípidos elevados requiere de una buena base de la nomenclatura de las lipoproteínas, su metabolismo y de su fisiopatología.

NOMENCLATURA DE LAS LIPOPROTEINAS

Las grasas no son hidrosolubles y por tanto para existir en el plasma necesitan combinarse a otras moléculas; el término "hiperlipoproteinemia" no sólo denota una elevación de lípidos sino también involucra a una parte proteica aludiendo al importante papel de ésta en el metabolismo y fisiopatología. Es más, los avances recientes en las lipo-

proteínas han sido posibles gracias a la caracterización de estas "apoproteínas" como se le llama al componente proteico que las recubre.

LA PORCION PROTEICA DE LAS LIPOPROTEINAS DIRIGE EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

Los lípidos: el colesterol y los triglicéridos, existen en el plasma en forma de 5 tipos de lipoproteínas:

Quilomicrones

Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)

Lipoproteína de densidad intermedia (IDL)

Lipoproteína de baja densidad (LDL)

Lipoproteína de alta densidad (HDL)

Cada una de estas lipoproteínas contienen tanto colesterol como triglicéridos pero en diferentes proporciones y asociados a apoproteínas particulares. De acuerdo a la composición cada tipo de lipoproteína tendrá propiedades físicas que permiten clasificarlas ya sea por su densidad y tamaño, por su movilidad electroforética o por composición relativa a colesterol, triglicéridos y proteínas.

LAS LIPOPROTEINAS CONTIENEN TANTO COLESTEROL COMO TRIGLICERIDOS PERO EN DIFERENTES PROPORCIONES

Los quilomicrones contienen triglicéridos exógenos

(de la dieta) en abundancia; son las moléculas de lipoproteínas más grandes pero al mismo tiempo las menos densas. Si examinamos la sangre de un paciente luego de una comida rica en grasas notaremos que el plasma es lechoso y si lo refrigeramos por varias horas se le formará nata en su superficie; se debe al gran contenido de triglicéridos en estos quilomicrones que por su poca densidad flotan y al ser a la vez grandes opacifican la luz. Las lipoproteínas VLDL y IDL en exceso opacifican el plasma con su contenido de triglicéridos pero no forman sobrenadante por ser moléculas menos grandes que los quilomicrones.

En cambio el plasma de un paciente con elevación de LDL será translucido, ya que estas moléculas son pequeñas y pesadas y no flotan por ser densas.

FISIOLOGIA DE LAS LIPOPROTEINAS

VIA EXOGENA (ORIGEN DE QUILOMICRONES)

Las grasas que ingerimos en la dieta son digeridas en el intestino a las formas simples de colesterol y de ácidos grasos; estos últimos se unen al glicerol a razón de tres moléculas de ácidos grasos por cada una de glicerol, de ahí el nombre de triglicéridos. Las células de la pared intestinal acoplan triglicéridos, colesterol y apoproteínas para ser enviados a linfáticos que a través del conducto torácico entran a la circulación sanguínea en forma de quilomicrones, lipoproteína poco densa cargada de triglicéridos exógenos. La parte proteica es reconocida por una enzima del tejido adiposo llamada lipoproteína lipasa la cual permite la descarga de los triglicéridos hacia los adipocitos; eventualmente el quilomicron pierde su carga de triglicéridos y se transforma en "remanente de quilomicrones" con una carga de colesterol exógeno el cual es captado por el hígado donde se metaboliza. Este colesterol no pasa directamente a formar LDL.

VIA ENDOGENA (ORIGEN DE VLDL - IDL - LDL)

Los ácidos grasos almacenados en el tejido graso son liberados a la circulación y captados por el hígado donde se incorporan a las apoproteínas E y B100 y a colesterol dando origen a la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). También el exceso de carbohidratos es transformado en ácidos grasos los cuales aportan a la formación de VLDL en forma de triglicéridos endógenos.

La degradación de esta lipoproteína ocurre a la vez por medio de la enzima lipoproteína lipasa la cual libera los triglicéridos hacia músculo y tejido adiposo como fuente energética y transforma la molécula en una nueva lipo-

Tabla No. 2
VALORES DE COLESTEROL TOTAL
EN ADULTOS A RIESGO DE
ENFERMEDAD CORONARIA

Edad en Años	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
20 - 29	> 200 mg. %	> 220 mg. %
30 - 39	> 220 mg. %	> 240 mg. %
40 - 80	> 240 mg. %	> 260 mg. %

proteína, la IDL (lipoproteína de densidad intermedia). Esta nueva molécula es en gran parte captada por el hígado a través de su apoproteína E por la cual tiene gran afinidad. Las moléculas que escapan al hepatocito eventualmente pierden la apoproteína E y da origen a la lipoproteína de baja densidad (LDL).

Existen receptores específicos para la apoproteína B de la LDL; éstos están presentes en todas las células y en el hígado en particular; captan la LDL y su colesterol para la síntesis de membrana y de esteroides, en gonadas y glándulas suprarrenales. La carencia o insuficiencia de estos receptores origina la entidad conocida como Hipercolesterolemia Familiar.⁴

LA ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES HEPATICOS PARA LA APOPROTEINA B REGULA LOS NIVELES PLASMATICOS DE COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD

ORIGEN DE HDL

Esta lipoproteína se sintetiza principalmente en el hígado e intestino delgado; adquiere una parte de sus apoproteínas de la degradación de lipoproteínas ricas en triglicéridos y el colesterol, de los tejidos donde se ha acumulado en exceso. El colesterol de la HDL se elimina por el hígado en forma de sales biliares. La deficiencia de lipoproteína HDL causa la acumulación de esteroides de colesterol en los tejidos conocida como enfermedad de Tangier.

LA LIPOPROTEINA HDL MANTIENE UN TRANSITO DE COLESTEROL DESDE LOS TEJIDOS HACIA EL HIGADO PARA SER ELIMINADO

EL LABORATORIO Y LAS LIPOPROTEINAS

Quando determinamos el colesterol total y los triglicéridos con pruebas de laboratorio estamos midiendo el

presente en todos los tipos de lipoproteínas del plasma. Frente a una elevación de lípidos realmente nos interesa saber cuál es la lipoproteína cargada o responsable, ya que son las lipoproteínas quienes tienen un comportamiento anormal y originan las entidades clínicas.

Las recomendaciones actuales exigen un colesterol total menor a 200 mg% y un colesterol LDL menor de 160 mg%.⁵

Si aplicamos este límite a la población actual, más de la mitad tendrá niveles elevados o mejor dicho niveles con un mayor riesgo para desarrollar enfermedad aterosclerótica coronaria.

Los niveles de triglicéridos luego de ayuna de 14 horas son aceptables hasta 250 mg%. Recuerde que estos triglicéridos son en su mayor parte componentes de VLDL la cual también contiene un 20% de colesterol y que eventualmente se convertirá en colesterol LDL; de ahí que el papel de triglicéridos altos en aterosclerosis será el colesterol VLDL asociado.

EXISTEN DIVERSAS TECNICAS PARA CUANTIFICAR LAS LIPOPROTEINAS

El tratamiento de la hipercolesterolemia es generalmente de por vida, requiriendo dietas y hasta medicamentos; es por eso vital que los datos del laboratorio sean confiables.

La toma de muestra debe ser controlada y las técnicas analíticas deben ser sometidas a control de calidad. Un resultado elevado debe ser validado con una segunda toma y análisis antes de empezar un programa hipolipemiente.

Existen diversas técnicas de laboratorio para estudiar las lipoproteínas; las más usadas son:

1. Electroforesis: la apoproteína correspondiente a cada lipoproteína migra hacia una región en particular donde se calcula su cantidad;
2. Medición enzimática de: colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL, seguido de cálculo aritmético como sigue:

Colesterol total	=	Medido directamente
Colesterol en HDL	=	Medido directamente
Triglicéridos	=	Medido directamente
Colesterol en VLDL	=	triglicéridos / 5
Colesterol en LDL	=	Colest. total-colest. HDL-colest. VLDL

El colesterol LDL también puede ser medido directamente por método enzimático análogo al de HDL.

En pacientes con ayuna de más de 14 horas el triglicérido existente será únicamente de la lipoproteína VLDL (endógeno) y no de quilomicrones. La lipoproteína VLDL contiene aproximadamente 5 veces menor proporción de colesterol que de triglicéridos. De ahí se extrapola el colesterol VLDL.

Para ilustrar, examinemos el siguiente ejemplo:

Colesterol total	=	265 mg %
Triglicéridos	=	175 mg %
HDL colest.	=	85 mg %

para fraccionarlo y asignarlo a cada tipo de lipoproteína necesitamos calcular el colesterol VLDL ($175 / 5 = 35$ mg%). El colesterol LDL será: $(265 - 85 - 35) = 145$ mg %.

El colesterol total de 265 mg. quedará fraccionado como sigue:

LDL	145 mg %
HDL	85 mg %
VLDL	35 mg %

En este caso pudimos verificar que la elevación del colesterol total no es a base de LDL, lipoproteína productora de aterosclerosis. Es más, es la HDL que está aumentada confiriendo un papel protector contra aterosclerosis.

En raros casos cuando sospechamos que la elevación del colesterol total es a base de la lipoproteína IDL será indispensable hacer una electroforesis de proteínas para poder fraccionar el colesterol.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Castelli WP, et al.: Serum Cholesterol, Lipoproteins and the Risk of Coronary Heart Disease. "The Framingham Study". Ann. of Int. Med. 1971; 74: 1-12.
2. Multiple Risk Factor Intervention Trial. JAMA, 1982; 248: 1465-77.
3. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. JAMA, 1984; 251:351-364.
4. Goldstein, JL, Kita Toru; Brown MS: Defective Lipoprotein Receptors and Atherosclerosis. New Eng Journal of Med, 1983; 309:288-296.
5. Cholesterol and Heart Disease. Science and Medicine, New York. Vol. 1, No. 1, 1986.