

DIAGNOSTICO Y MANEJO DE LAS DISLIPOPROTEINEMIAS

Autores:

José G. Jiménez Montero.
Unidad de Bioquímica y Nutrición, INCIENSA
Apartado 4, Tres Ríos, Cartago.

Eric Mora Morales.
Servicio de Endocrinología
Hospital R.A. Calderón Guardia.

Palabras claves:

Dislipoproteinemias. Factores de riesgo coronario. Tratamiento de las dislipoproteinemias.

ABSTRACT

Dyslipoproteinemias are frequent medical conditions. During the diagnostic workout physicians must rule out secondary causes, such as hypothyroidism, diabetes mellitus and renal and hepatic diseases. Dietary therapy, weight loss and the correction of other secondary causes, generally correct abnormal lipid and lipoprotein concentrations. When the dyslipoproteinemia persists after dietary therapy and correction of secondary causes, physicians are usually dealing with primary lipoprotein disorders. Interventions aimed at controlling hypercholesterolemia and moderate hypertriglyceridemia (either primary or secondary) must be treated in order to avoid abdominal pain or acute pancreatitis

RESUMEN

Las dislipoproteinemias son enfermedades de presentación frecuente en la práctica médica. En el trabajo diagnóstico de estas enfermedades se deben destacar las causas secundarias como el hipotiroidismo, la diabetes mellitus y algunas enfermedades renales y hepáticas. La terapia nutricional, la reducción de peso y el control de la causa de fondo generalmente corrige la dislipoproteinemia. Cuando ésta persiste a pesar de la corrección de la(s) causa(s) secundaria(s), el médico probablemente enfrenta una enfermedad primaria del metabolismo de las lipoproteínas. Con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria, se recomienda establecer intervenciones para controlar la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia moderada. La hipertrigliceridemia severa de tipo secundario (excesiva ingesta etílica, diabetes mellitus descompensada) o primaria (deficiencia de lipasa lipoproteica) debe ser tratada para evitar el dolor abdominal y/o prevenir la pancreatitis aguda. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1990; 11(1):).

* Presentado en el Primer Simposio Internacional sobre Aterosclerosis, Diabetes y Enfermedad Coronaria, San José, Costa Rica, diciembre de 1990

INTRODUCCION

Las enfermedades del metabolismo de las lipoproteínas son condiciones médicas

comunes, y están asociadas a diversas complicaciones, entre las que se destaca la enfermedad coronaria prematura y la pancreatitis aguda (1-3).

En este reporte se presenta una guía práctica para establecer el diagnóstico y tratamiento de las dislipoproteinemias, con la finalidad de que el médico que enfrenta frecuentemente el reto de diagnosticar y tratar a pacientes con estas enfermedades pueda realizar un abordaje racional y efectivo.

Las dislipoproteinemias son el resultado de un aumento en la producción o una disminución en el catabolismo de las lipoproteínas, o de combinaciones de ambos procesos (2). Puesto que las lipoproteínas transportan el colesterol y los triglicéridos en los líquidos corporales, el aumento en la concentración de las lipoproteínas se manifiesta como elevaciones en el plasma de esas sustancias (2).

La Figura 1 ilustra un esquema del metabolismo de las lipoproteínas (2).

Las dislipoproteinemias se clasifican según su causas, y por lo tanto pueden dividirse en primarias o secundarias. Los Cuadros 1 y 2 muestran las principales dislipoproteinemias de origen primario y secundario, respectivamente (4,5). Es importante recordar que las dislipoproteinemias secundarias generalmente se controlan descompesada o mediante la corrección de la obesidad. Cuando no se logra corregir la dislipoproteinemia a pesar de controlar la enfermedad que la produce, debe considerarse la coexistencia de un trastorno primario del metabolismo lipoproteico.

Para simplificar los criterios diagnósticos y terapéuticos, en esta revisión, los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas se analizarán de la siguiente manera:

- 1- Hipercolesterolemia (elevación del colesterol LDL)

- 2- Hipertrigliceridemia moderada
- 3- Hipertrigliceridemia severa
- 4- Hipoalfalipoproteinemia (reducción del colesterol HDL)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

De acuerdo con revisiones y conferencias de consenso recientes (1,3,6) en los adultos se ha establecido que las concentraciones de colesterol total mayores de 240 mg/dl, que corresponden a cifras de colesterol en la lipoproteínas de baja densidad (LDL) superiores a 160 mg/dl, representan una condición de riesgo coronario elevado, especialmente en los hombres. En los casos en los que existen concomitantemente otros factores de riesgo, como hipertensión arterial, tabaquismo o diabetes mellitus, el punto de corte para definir las cifras de colesterol como riesgosas es menor. Un grupo especial lo constituyen los diabéticos, en quienes el riesgo coronario es muy elevado, y desaparecen las diferencias atribuidas al sexo (1).

El colesterol total y el colesterol LDL considerados como seguros corresponden a cifras menores de 200 y menores de 130 mg/dl, respectivamente (3).

En la práctica diaria del laboratorio clínico, el valor del colesterol LDL se estima empleando la fórmula de Friedwall (7) de la siguiente manera:

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - (\text{Trig}/5 + \text{colesterol HDL})$$
La concentración de colesterol HDL, como se señalará en la sección correspondiente, es muy importante por el efecto protector contra la aterosclerosis y enfermedad coronaria que estas lipoproteínas confieren (1).

Mientras que las seducciones en la concentración del colesterol HDL (hipoalfalipoproteinemia) representa una condición de

riesgo (1), que requiere una adecuada evaluación y tratamiento, la hiperalfalipoproteinemia, confiere protección contra el desarrollo de la enfermedad vascular y no se considera en este informe como indicación para establecer tratamiento (23).

A pesar de que se ha recomendado hacer tamizajes poblacionales de colesterol en personas mayores de 20 años (3), en Costa Rica esta práctica no puede establecerse por el momento, por razones de índole económica y porque no se utilizan los mismos métodos, reactivos y equipos en todos los laboratorios para las determinaciones de colesterol. Por lo tanto, se aconseja identificar a los individuos en riesgo de acuerdo al juicio clínico y solicitar en ellos el perfil completo de lípidos y lipoproteínas.

TRATAMIENTO

Independientemente de su causa, la terapia nutricional es la primera etapa en el tratamiento de las hipercolesterolemias (3). Este tipo de intervención debe ser permanente, por lo que la instrucción nutricional debe ser muy clara y práctica para que el paciente la pueda cumplir (3).

A las 6-8 semanas de iniciada la intervención nutricional, se repiten las determinaciones de lípidos y lipoproteínas. Si la concentración de colesterol total se ha reducido a cifras menores de 200 mg/dl, el paciente debe mantener la misma dieta y no requiere tratamiento farmacológico; sin embargo, debe continuar en control periódico cada 6-12 meses.

En algunas ocasiones, el médico puede esperar varias semanas más antes de iniciar la terapia de riesgo coronario o en ausencia de aterosclerosis sintomática (3). Por el contrario, si el paciente es portador de una hipercolesterolemia severa de origen primario, o tiene cardiopatía isquémica, el inicio de la terapia hipocolesterolemizante

se hará después de 3-4 semanas de tratamiento dietético.

El tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia se establece principalmente con agentes bloqueadores de la circulación enterohepática de ácidos biliares, como la colestiramina (8,9), o con inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA reductasa, como la lovastatina (10).

En algunos casos en los que la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia se presenten conjuntamente, el gemfibrozil es de utilidad (11).

Se debe resaltar que en los casos de hipercolesterolemias secundarias, tales como la asociada a hipotiroidismo (5,11), el reestablecimiento del estado eutiroides generalmente corrige la concentración de colesterol, sin que se requiera el empleo de agentes hipocolesterolemizantes.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS EN LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Es importante distinguir entre la hipertrigliceridemia moderada (cifras de triglicéridos entre 200-500 mg/dl) y la hipertrigliceridemia severa, con concentraciones de triglicéridos superiores a 500/dl, por las complicaciones médicas que se presentan y el abordaje terapéutico.

En la primera circunstancia, la evidencia reciente sugiere que ésta es una condición de riesgo coronario (12) y debe ser corregida, especialmente en presencia de concentraciones reducidas de colesterol HDL (6).

En la hipertrigliceridemia severa, existe un riesgo de dolor abdominal y pancreatitis aguda, complicación seria y frecuente en estos pacientes (2). Esta condición generalmente se observa en los pacientes con deficiencia de la lipasa lipoproteica (LLP) o deficiencia de la apolipoproteína C II, activador de la LLP (2).

TRATAMIENTO

Hipertrigliceridemia moderada.

En estos casos, también la terapia nutricional es el primer paso que el médico y el nutricionista deben establecer. Como muchos pacientes con hipertrigliceridemia moderada son obesos, alcanzar el peso ideal es una meta indispensable (11). En la mayoría de las circunstancias, la terapia nutricional es suficiente para normalizar la hipertrigliceridemia y elevar la concentración de colesterol HDL (2,5) y no se justifica el empleo de fármacos. La intervención farmacológica está plenamente indicada si la concentración de triglicéridos permanece elevada después que el paciente alcanza un peso adecuado mediante dietoterapia; si existe una historia familiar positiva de enfermedad isquémica o la dislipoproteinemia corresponde a una hiperlipidemia familiar combinada (13, 14). En estos casos, los agentes de elección son los derivados del ácido fíbrico, específicamente el gemfibrozil (11, 14). La colestiramina y el colestipol están contraindicados en el tratamiento de las hipertrigliceridemias, pues elevan aún más la concentración de triglicéridos (3, 11).

En muchas circunstancias el paciente se presenta con elevaciones tanto de colesterol como de triglicéridos. En estos casos, además de la dieta los agentes farmacológicos de elección serían la lovastatina o el gemfibrozil (13).

En los pacientes con diabetes mellitus insulino-independiente es común encontrar hipertrigliceridemia debida a aumentos en la concentración de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (15).

Es muy importante corregir esta anomalía para reducir el riesgo de la enfermedad vascular (1) en estos pacientes mediante el control glicémico, y si la alteración lipídica persiste, los pacientes deben recibir agen-

tes hipolipemiantes (15).

La hipertrigliceridemia tipo III (16) es una enfermedad poco frecuente, en la cual tanto la concentración de colesterol como de triglicéridos se eleva, y en la que existe un riesgo de desarrollar aterosclerosis prematura y xantomas eruptivos. El tratamiento de esta enfermedad se realiza con las drogas mencionadas anteriormente (lovastatina, gemfibrozil), y también puede emplearse el Atromid S, aunque esta droga no se recomienda en la actualidad, debido a que promueve la formación de cálculos biliares (3).

Hipertrigliceridemia severa.

Los pacientes con hipertrigliceridemias severas, asociadas a quilomicronemia (el suero de estos pacientes es cremoso) tienen un elevado riesgo de desarrollar pancreatitis aguda y xantomas tuberosos (2). En los pacientes con deficiencia de la LLP, el tratamiento nutricional con dieta muy baja en grasa es la única forma de tratamiento (3), puesto que los agentes hipolipemiantes son poco efectivos. En estos pacientes, el control de la hipertrigliceridemia disminuye la frecuencia de los episodios de dolor abdominal, previene la pancreatitis aguda y los xantomas se reducen o desaparecen.

Los diabéticos insulino-dependientes (Diabéticos Tipo I) durante los períodos de descompensación severa generalmente presentan hipertrigliceridemias masivas, que se controlan con la insulino-terapia y el reestablecimiento del control metabólico (15).

Otra causa secundaria de hipertrigliceridemia masiva frecuente es el excesivo consumo de etanol (5), condición que puede corregirse mediante la abstinencia en la ingesta de licor.

HIPOALFALIPOPROTEINEMIA.

La reducción en la concentración del colesterol HDL representa una condición de

riesgo coronario reconocida (1,17).

Las reducciones del colesterol HDL se deben a varias causas, que puedan ser adquiridas o de origen primario. Las principales causas de origen secundario son la obesidad, el tabaquismo, la hipertrigliceridemia (2), el uso de ciertas drogas, entre las que se destacan los diuréticos tiazidicos, loqueadores beta, y la terapia androgénica (18).

La hipoalfalipoproteinemia primaria (17) es una condición en la que la producción de apolipoproteína A-I está reducida, y la concentración del colesterol HDL se encuentra por debajo del percentil 25. Los pacientes con esta enfermedad tienen un riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria prematura. Las medidas nutricionales son las mismas recomendadas para las otras dislipoproteinemias, con el fin de reducir la concentración del colesterol LDL, puesto que es difícil elevar el colesterol HDL mediante la intervención dietética. Algunas drogas, como el gemfibrozil, han mostrado ser eficaces para elevar la concentración de las HDL pero este efecto se observa cuando se trata a los pacientes con hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia (19). Todavía no se ha demostrado que la intervención farmacológica a largo plazo eleve el colesterol HDL en los pacientes con hipoalfalipoproteinemia primaria.

CONCLUSIONES

Tanto la hipercolesterolemia como la hipertrigliceridemia moderada representan factores de riesgo coronario (1, 3, 6) y deben ser tratados mediante intervención nutricional. Los agentes farmacológicos se emplean cuando la dieta es insuficiente para reducir las concentraciones anormales de lípidos y lipoproteínas. La hipoalfalipoproteinemia primaria representa un reto terapéutico, en vista de la poca eficacia de las intervenciones nutricionales o farmacológicas en estos pacientes, mientras que la

hipoalfalipoproteinemia de origen secundario se corrige al eliminar la causa de fondo.

Con relación a la hipertrigliceridemia masiva, el médico debe tener presente que la reducción de las concentraciones marcadas de triglicéridos reduce o disminuye el riesgo de dolor abdominal y pancreatitis aguda (5).

En resumen, en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del metabolismo de las lipoproteínas es crucial descartar las causas secundarias e investigar la presencia de otros factores de riesgo coronario. Es importante reconocer también el riesgo en otros miembros de la familia, pues la identificación de anomalías lipoproteicas y la intervención nutricional y/o farmacológica en los familiares de primer orden, incluyendo a los niños y los adolescentes, debe también ser considerada por el médico.

BIBLIOGRAFIA

1. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. JAMA 1987; 256:2835-2838.
2. Schaefer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N Engl J Med 1985; 312: 1300-1310.
3. Expert panel. Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med. 1988; 148):36-69.
4. Brown V. The familial hyperlipoproteinemias. Lipid Review 1987; 1:53-59.

5. Greten H. Secondary hyperlipidemias. Lipid Review 1987; 1: 45-48.
6. Study group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 1988; 9:571-600.
7. Friedwald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499-552.
8. Shepherd J, Packard CJ, Lawrie TDV. Cholestyramine promotes receptor mediated LDL catabolism. N Engl J Med 1980; 302: 1219- 1222.
9. The lipid research clinics coronary primary prevention trials results I. Reduction in incidence of CHD. JAMA 1984; 251:351-364.
10. Lovastatin study group. Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia: a multi-center study. JAMA. 1986;256: 2829-2834.
11. Angel A, Jiménez JG. Tratamiento farmacológico de las dislipoproteinemias. Rev Cost Cien Med 1990 11(1):
12. Catelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. A Heart J 1986; 112:432-437.
13. Goldstein JL. Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipemia in coronary heart disease. II Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J. Clin Invest 1973; 52: 1544-1568.
14. Lavie CJ, Gau GT, Squires RW, Kottke BA. Management of lipids in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Mayo Clin Proc 1988; 63:621 - 630.
15. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13:153-169.
16. Havel RJ. Familial dysbetalipoproteinemia. new aspects of pathogenesis and diagnosis. Med Clin North Am 1982; 66: 441-454.
17. Ordovas M, Schaefer EJ, Salem D, Ward RH, Glueck CJ, Vergani C, Wilson PWF, Karathanasis SK. Apolipoprotein A-I gene polymorphism associated with premature coronary artery disease and familial hypoalphalipoproteinemia. N Engl J Med 1986; 314: 671-677.
18. Hünninghake DB. Iatrogenic hyperlipidaemia: a drug-induced abnormalities in lipids and lipoproteins. Lipid Review 1988; 2:81 -85.
19. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen P, et al Helsinki heart study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987; 317: 1237-1245.

CUADRO 1
ENFERMEDADES PRIMARIAS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS(4)

ASOCIADAS A HIPERCOLESTEROLEMIA	ASOCIADAS A HIPERTRIGLICERIDEMIA
Hipercolesterolemia familiar	Hipertrigliceridemia familiar
Hiperlipidemia familiar combinada	Hiperlipidemia familiar combinada
Hipercolesterolemia poligénica	Disbetalipoproteinemia (Tipo III)
Hipercolesterolemia esporádica	Hiperlipoproteinemia Tipo V
Hiperalfalipoproteinemia	

CUADRO 2
ENFERMEDADES SECUNDARIAS DEL METABOLISMO DE
LAS LIPOPROTEINAS (5)

ASOCIADAS A HIPERCOLESTEROLEMIA	ASOCIADAS A HIPERTRIGLICERIDEMIA
- Hipotiroidismo	- Diabetes mellitus
- Diabetes mellitus	- Obesidad
- Obesidad	- Ingesta excesiva de etanol y azúcares simples.
-Ingesta excesiva de colesterol y grasas saturadas.	- Enfermedad renal crónica
- Síndrome nefrótico	- Enfermedad de Cushing y terapia esteroidea
- Enfermedad biliar obstructiva	- Anticonceptivos estrógenos y embarazo.
- Progestágenos y anabólicos	
- Mieloma múltiple	

Leyenda de la Figura 1.

Metabolismo de las lipoproteínas. Vía exógena.

En el intestino se sintetizan los quilomicrones (representados como 1), que transportan triglicéridos y ésteres de colesterol de origen dietario y contienen varias apolipoproteínas A1, B, E, C.

Los quilomicrones son parcialmente hidrolizados por la acción de la lipasa lipoproteica (LLP) localizada en el endotelio de los capilares y se convierten en partículas más pequeñas o remanentes (representadas como 2) que son captados por receptores de remanentes en el hígado.

Vía endógena.

En el hígado se sintetizan lipoproteínas de muy baja densidad (representadas como 3) que transportan triglicéridos y ésteres de colesterol de origen endógeno. Estas partículas se convierten en lipoproteínas de densidad intermedia (representadas como 4) y de baja densidad (representadas como 5) mediante la acción de la LLP y de

la lipasa hepática (HL) respectivamente. Tanto las lipoproteínas de densidad intermedia como las de baja densidad pueden ser captadas en el hígado por medio de los receptores que reconocen a las apolipoproteínas B y E presentes en esas lipoproteínas.

Las lipoproteínas de baja densidad son fuente de colesterol para las células periféricas, función que se lleva a cabo a través de la interacción con estas lipoproteínas con receptores de lipoproteínas de baja densidad o receptores B-E.

La formación de lipoproteínas de alta densidad (representada como 6) ocurre en diversos sitios: hígado, intestino, y como producto de la degradación de las VLDL. Las lipoproteínas de alta densidad intervienen en el llamado transporte inverso de colesterol de las células periféricas al hígado. Este proceso probablemente se lleva a cabo mediante el intercambio de ésteres de colesterol por triglicéridos entre las lipoproteínas de alta densidad y las de baja densidad ya través de la interacción directa de las lipoproteínas con receptores específicos a nivel hepático facilitando la eliminación del colesterol por vía biliar.

Figura 1: Esquema del metabolismo de las lipoproteínas

