

DE ENDOCRINOLOGIA Y ENFERMEDADES METABOLICAS

Hiperlipoproteinemias

Por el Dr.:

SERGIO AMARO MÉNDEZ*

Amaro Méndez, S. *Hiperlipoproteinemias*. Rev. Cub. Med. 11; 4, 1972.

Se revisan los principales aspectos clínicos de las hiperlipoproteinemias; se analizan las características de la clasificación según notación numérica I a V, y su tratamiento.

En los últimos años el estudio de las lipoproteínas del plasma ha recibido una gran atención, debido fundamentalmente a una mayor comprensión de su rol en la aterogénesis humana^{1,2} y a un mejoramiento en las técnicas de separación de sus distintas fracciones,⁸ lo que ha llevado a una nueva clasificación de las hiperlipidemias,^{4,8} y la introducción del concepto de "hiperlipoproteinemias", en las que se atiende a las alteraciones del complejo lipoproteico como un todo. Hemos creído útil una revisión de los principales aspectos clínicos de este grupo de trastornos, señalando los criterios adoptados en este sentido por el Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas.

Aspectos fisiológicos

Los lípidos son sustancias insolubles en agua que se absorben, sintetizan, transportan, almacenan y utilizan por el organismo como fuente de energía y elementos estructurales o catalizadores en un medio esencialmente hidrosalino.

Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Primer Grado; miembro del Departamento de Enfermedades Metabólicas del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Habana. (Director: Prof. O. Mateo de Acosta).

Ninguno de los lípidos del plasma es lo suficiente polar como para poder circular por el mismo en estado libre. El colesterol, los fosfolípidos y los glicéridos se asocian a globulinas formando complejos lipoproteicos que varían en densidad, tamaño y migración electroforética, de acuerdo con las características y proporción del material lipídico y de la apoproteína que le sirve como vehículo de transporte. Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina, y sus alteraciones no se incluyen en el estudio de las dislipoproteinemias.

Los triglicéridos del plasma pueden tener un origen exógeno o endógeno/ Los primeros constituyen los quilomicrones, los cuales se forman en la mucosa intestinal durante el proceso de absorción de grasa dietética. Debido a su gran tamaño, difunden la luz transmitida y de ahí que cuando estén presentes en el plasma, aun en concentraciones pequeñas, causen turbidez o lactescencia. Los quilomicrones no están presentes normalmente en el plasma después de una noche de ayuno. Debido a su alto contenido de triglicéridos y bajo contenido de proteínas (Cuadro I) son las menos densas de las lipoproteínas, además, tienen una escasa o nula movilidad electroforética en medios como el papel.

La otra fuente de triglicéridos del plasma es de origen endógeno, realizándose su síntesis fundamentalmente en el hígado, donde se forman complejos lipoproteicos que son relativamente menos ricos en triglicéridos y con un mayor contenido de proteínas, colesterol y fosfolípidos que los quilomicrones (Cuadro I).

Esto hace que sean de menor tamaño, mayor densidad y mayor movilidad electroforética, emigrando delante de las globulinas beta, por lo que han sido llamadas fracción "prebeta".³ Sin embargo, estas proteínas son lo suficientemente grandes para difundir la luz y causar lactescencia del plasma cuando están presentes en alta concentración.

La remoción de triglicéridos (tanto de origen exógeno como endógeno) del plasma está a cargo de un sistema enzimático lipasa-lipoproteína que se origina en el tejido adiposo y otras células, y es parcialmente liberado en la sangre. Su actividad es favorecida por la inyección de heparina, siendo ésta la explicación del rol aclarador que tiene esta sustancia sobre las lipoproteínas del plasma.

El colesterol tiene también dos fuentes de entrada: exógena y endógena. La cuantía del colesterol exógeno depende en parte de la ingestión alimenticia —que

generalmente oscila, entre 250 y 750 mg

por día— y en parte de la absorción intestinal, que siempre es incompleta, o sea, nunca mayor del 40% de la cantidad ingerida.⁶ La fuente endógena es proporcionada a partir del acetato a nivel de hígado e intestino principalmente.

En el hombre, esta fuente parece ser una cantidad relativamente constante normalmente, de manera que la cantidad de colesterol dietético absorbido se superpone a la del colesterol endógeno.⁶

En cuanto a su eliminación, su única vía importante es la intestinal, en forma de colesterol y ácidos biliares. Una porción pequeña se convierte en otros esteroides.

Clasificación de las Hiperlipoproteinemias.

La diferente naturaleza de los componentes proteico y lipídico de las lipoproteínas produce diferencias en sus propiedades físicas que han permitido aislarlas y caracterizarlas. De los diversos métodos empleados, la ultracentrifugación analítica y el fraccionamiento por

CUADRO I

ALGUNAS PROPIEDADES DE LAS LIPOPROTEINAS

	Banda alfa	Banda beta	Banda pre beta	No migran
1) <i>Migración electroforética en papel</i>				
2) <i>Densidad</i>	Alta (1.063-1.20)	Baja (1.006-1.063)	Muy baja (0.96-1.006)	Partícula (C0.96) Sf>400
		Sf 0- 20	Sf 20- 400	
3) <i>Tamaño (en Unidades Angstrom)</i>	65-95	200-250	250-800 J	800-5 000
4) <i>Composición química aproximada (%) :</i>				
Proteínas	45-55	20-25	2-13	0.5—2.5
Colesterol	18-25	43-50	9-23	2-12
Triglicéridos	2-5	5-10	46-74	79-94
Fosfolípidos	25-30	22-25	9-23	3-18

electroforesis han sido los más empleados.

La separación por ultracentrifugación analítica ha llevado a la clasificación de las lipoproteínas de acuerdo a su tasa de flotación, expresada comúnmente en *Unidades Svedberg* (Sf), y agrupadas para su simplificación en Sf 0-20 (lipoproteínas de alta y baja densidad), Sf 20-400 (lipoproteínas de muy baja densidad, y Sf >400 (partículas) (Cuadro I). Lo complicado de su técnica ha limitado su aplicación en la práctica clínica.

En 1963 *Lees* y *Hatch*³ describieron una técnica de electroforesis en papel que permitía separar los triglicéridos de origen endógeno (banda prebeta), además de los quilomicrones y de las bandas beta y alfa (Cuadro I). Un sistema de clasificación de las hiperlipidemias familiares fue desarrollado por *Fredricksón* y *Lees*⁴ (Cuadro II), el cual se ha extendido a las formas adquiridas de este grupo de trastornos.⁵ La figura

1 muestra el patrón electroforético de los cinco tipos de hiperlipoproteinemias.

Características Clínicas de los Distintos Tipos de Hiperlipoproteinemias.

En la hiperlipoproteinemia tipo I hay un aumento marcado de la fracción quilomicrones. La forma familiar es muy poco común. Formas secundarias se han encontrado en la pancreatitis, diabetes mellitus insulino-dependiente y en pacientes con consumo excesivo de grasa.⁵ También se han descrito casos en pacientes con hipotiroidismo y con disgammaglobulinemias, tales como mieloma, linfoma o lupus, donde las alteraciones del sistema lipasa-lipoproteína son secundarias a estas enfermedades.

La mayor parte de los casos familiares se han descrito en la infancia. Clínicamente el trastorno presenta xantoma eruptivo (lesiones papulosas, amarillas con una base

rojiza), hepatoesplenomegalia y crisis de dolor abdominal, que se atribuyen a pancreatitis. Puede haber lipemia retinar. Todos los casos tienen una actividad lipolítica posheparina baja, sugiriendo que el tenor de lipasa-lipoproteína de los tejidos está disminuido. La tolerancia a la glucosa es normal, y no se ha informado cardiopatía coronaria prematura en estos pacientes.

El tipo II de hiperlipoproteinemia es el más frecuente, y se caracteriza por hipercolesterolemia sin alteraciones notables de los triglicéridos. Al igual que en el resto de los tipos de hiperlipidemias, la forma familiar es transmitida por un gene dominante,⁵ sin que se haya podido determinar en qué consiste el trastorno metabólico. Los pacientes hemocigóticos, están afectados más seriamente que los heterocigóticos, existiendo o no, forma xantomatosas. Las formas secundarias pueden ser debidas a hipotiroidismo, obstrucción biliar, hipoproteinemias, consumo excesivo de colesterol, macroglobulinemias e hipercalcemia idiopática.⁵

Clínicamente el trastorno se caracteriza por xantoma tendinoso y tuberoso, xantelasma, arco corneal o gerontoxon, y predisposición a la aterosclerosis prematura. La tolerancia a la glucosa está disminuida en el 20% de los casos.⁵

El tipo III de hiperlipoproteinemia presenta una hipertrigliceredemia habitualmente inducida por carbohidratos, además de un aumento del colesterol plasmático, lo cual se expresa en la electroforesis de papel por una banda beta que se une a la banda probeta constituyendo en conjunto una "beta ancha" (figura 1).

La forma familiar es menos frecuente que el tipo II. Una forma secundaria se encuentra con más frecuencia en la diabetes mellitus. Clínicamente los pacientes presentan xantomatosis (la xantomatosis plana de las manos es muy característica de este tipo) (figura 2) y com-

CUADRO II
CLASIFICACION DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV	TIPO V
Patrón de Lipoproteínas	Quilomicrones aumentados	Lipoproteínas beta elevadas	Beta y prebeta elevados	Banda prebeta presente	Quilomicrones y banda prebeta presentes
Triglicéridos	Elevados	Normal o ligeramente elevados	Elevados	Elevados	Elevados
Colesterol	Normal	Aumentado	Elevado	Normal	Normal o ligeramente elevado
Actividad lipolítica posheparina	Disminuida	Normal	Normal	Normal	Normal o disminuida
Intolerancia a los CHO	No	Si (20%)	Si (90%)	Si (90%)	Si (100%)
Hiperuricemia	No	No	Puede existir	Puede existir	No
Aterosclerosis precoz	No	Si	Si	Si	Si

plicaciones vasculares prematuras. La tolerancia a la glucosa es generalmente anormal (90%). Puede haber hiperuricemia.

La hiperlipoproteinemia tipo IV es similar clínicamente a la anterior (figura 3). A diferencia del tipo III, el colesterol no está elevado. Se han descrito numerosas enfermedades con este tipo de patrón lipoproteico: Diabetes mellitus, lipodistrofia, pancreatitis, alcoholismo, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, enfermedades de *Gaucher* y *Niemann Pick*, disprotineinias, con el uso de anticonceptivos bucales,⁵

Finalmente, la hiperlipoproteinemia tipo V, se caracteriza por un defecto en el metabolismo de los triglicéridos, tanto exógeno como endógeno. El xantoma eruptivo, lipeinia retinal, hepatoesplenomegalia y crisis de dolor abdominal forman parte del cuadro clínico. La actividad lipolítica posheparina del plasma puede o no estar disminuida. A diferencia del tipo I, existe una tolerancia anormal a los carbohidratos prácticamente en el 100% de los casos, así como predisposición a arteriosclerosis prematura. Puede haber cierto grado de hipercolesterolemia. La forma familiar puede verse en adultos, y las formas secundarias se

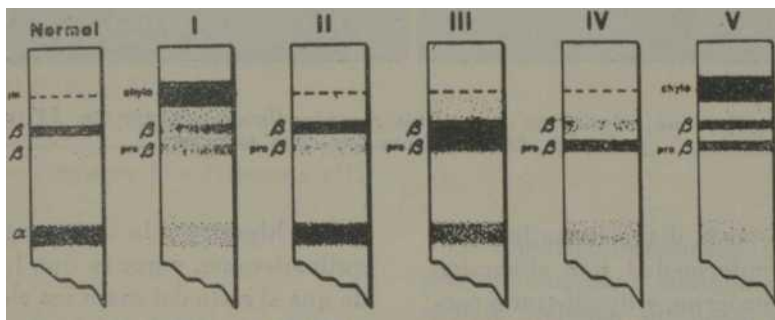


Fig. 1.—Patrón electroforético de los distintos tipos de hiperlipoproteinemias.



Fig. 2.—Xantomatosis de las manos en un paciente con hiperlipoproteinemia tipo III, antes y después de tratamiento con dieta y clofibrato.



Fig. 3.—Xantoma eruptivo en un paciente con hiperlipoproteinemia tipo I-V, antes y después de tratamiento con dieta solamente.

han descrito en la diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, y lipodistrofia congénita.⁵

Una manera muy simple de *clasificar las hiperlipoproteinemias* en la clínica es mediante la apariencia del suero del paciente guardado durante 12-24 horas en refrigeración a temperatura de 4°C.⁷ Si el suero es claro (color ámbar) la única hiperlipoproteinemia que puede estar presente es el tipo II, la cual se investiga con la determinación de colesterol total. Si el suero es lechoso, se considera que el paciente padece de una hiperlipemia, la cual puede ser de cuatro tipos (I, III, IV y V).

Si permaneciendo el suero en frío a temperatura de 4°C por 12 a 24 horas (Prueba del frío) presenta una capa cremosa en su superficie, puede inferirse que

la hiperlipemia está constituida por quilomicrones, y que es tipo I, en el caso de que el resto del suero sea claro; o tipo V, si el resto del suero permanece turbio o lechoso. En el caso de que no se forme una capa cremosa en la superficie del suero, y que éste sea uniformemente lechoso, puede inferirse que se halla constituida enteramente por triglicéridos de origen endógeno, y el tipo hiperlipoproteinemia será III o IV, no siendo posible distinguirse uno del otro mediante esta prueba. Sin embargo, la determinación de triglicéridos y colesterol total nos permitirá una orientación al respecto, ya que si la relación colesterol-triglicéridos es mayor de 1, consideraremos la hiperlipemia como tipo III, y si es menor de 0.8, será tipo IV. Los valores entre 0.8 y 1 son dudosos. En estos, casos es donde la ultracentrifugación analítica es especialmente útil en el diagnóstico.

R. C. M.
JULIO-AGOSTO, 1972

CLASIFICACION DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS SEGUN APARIENCIA DEL SUERO Y PRUEBA DEL FRIO

I. APARIENCIA DEL SUERO:	
Turbio o Cremoso	Claro
II. "PRUEBA DEL FRIO"	II. COLESTEROL TOTAL
Capa cremosa y resto del suero claro: HLP Tipo I	Colesterol elevado: HLP Tipo II
Capa cremosa y resto del suero turbio: HLP Tipo V	Colesterol normal: No HLP
Suero uniformemente turbio, sin capa cremosa: HLP III ó IV	
III. COLESTEROL TOTAL Y TRIGLICERIDOS	
Si relación Colesterol-Triglicéridos = 1: HLP Tipo III	
Si relación Colesterol-Triglicéridos < 0.8: HLP Tipo IV	
Si entre 0.8 y 1: Dudoso	
* Colocar el suero 12 a 24 horas a 4°C.	

Tratamiento

DIETA

Como sucede con la diabetes mellitus, la dieta es el factor fundamental en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias, por ende, para su utilización racional es necesario conocer a qué tipo pertenece la que padece el paciente. Desde el punto de vista terapéutico, las hiperlipemias pueden ser: a) inducidas por carbohidratos: generalmente tipos III y IV; b) inducidas por grasas: generalmente los tipos I y V (el tipo V también puede ser en parte inducido por carbohidratos). En todos los casos es importante dilucidar si el trastorno es familiar o adquirido, y tratar la causa básica en este último grupo. Un resumen de las medidas dietéticas esenciales en cada tipo de hiperlipoproteinemia se presenta en el Cuadro IV.

La hiperlipoproteinemia tipo II (liipercolesterolemia) también requiere un manejo dietético adecuado, aunque sus resultados no son tan favorables como en las hiperlipemias. Puede esperarse hasta un 25 % en las cifras de colesterol con el uso de una dieta baja en éste como único tratamiento. La sustitución por grasas insaturadas como el aceite de maíz, semillas de algodón, soya, girasol, y de procedencia vegetal en general (exceptuando el aceite de coco) ofrece una medida dietética adicional de gran valor. Además de inducir un estado de balance de colesterol negativo, las grasas insaturadas parecen tener una acción hipocolesteremiante alterando la configuración espacial de las asociaciones lipoproteicas, disminuyendo el número de moléculas de colesterol que pueden ser acomodadas en el portador lipoproteína beta.⁸

CUADRO IV

GUIA DEL TRATAMIENTO DIETETICO Y MEDICAMENTOSO EN LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS

	TIPO I	TIPO II	TIPOS III y IV	TIPO V
I. <i>Dieta:</i>				
Grasa	Baja (20-25 g al día)	Baja en grasas saturadas Suplemento de grasas no saturadas (30-60 g/ día)	Baja (30% del total de Cal./24 hrs. y 120 g/día)	Baja cantidad
CHO			Baja cantidad	En moderada cantidad
Colesterol		Baja cantidad	Hipocalórica si sobrepeso	Hipocalórica si sobrepeso
Calorías			No	Pueden usarse
Triglicéridos de cadena media	Pueden usarse	No	No	Pueden usarse
H. <i>Medicamentos:</i>	Ninguno	Clofibrate Dextrotiroxina Acido nicotínico Colestiramina Sitosterol	Clofibrate Suprimir alcohol	Clofibrate (?)

Merece un párrafo aparte el uso de triglicéridos de cadena media, indicados por algunos autores^{8,10} como una ayuda dietética en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias I y V. Los triglicéridos de cadena media consisten en una preparación de 8 y 10 átomos de carbono (75% de ácido octanoico y 25% de ácido decanoico en la preparación comercial más conocida) que son absorbidos directamente en la circulación evitando el estadio intermedio de formación de quilo- micrones que ocurre con la absorción de otras grasas. Aunque estas sustancias pueden contribuir a hacer tolerable la dieta hipograsa, en general su utilización es sólo una medida menor en el tratamiento de estos pacientes. Se han descrito diarreas y malestares abdominales con su uso, debido a rapidez en el vaciamiento gástrico, así como un síndrome semejante al de "dumping" de los gas-

trectomizados, provocado por la alta carga osmolar que representan.

Empleo de medicamentos

Los pacientes que no quieren o no pueden lograr valores normales de lípidos en sangre con sólo la administración de dieta, necesitan también medicación. Los agentes terapéuticos útiles se clasifican, en el Cuadro V, según su modo de acción. Muchos de ellos actúan de varias formas, y en otros este mecanismo no se conoce exactamente. Una descripción más amplia de cada medicamento está fuera de los límites de esta revisión. La selección terapéutica recomendada por nuestra Institución se señala en el Cuadro IV. Nuestra experiencia principal es con el uso del clofibrate, con el que puede esperarse una disminución de la hiperlipemia hasta de un 70%.

CUADRO V	
PRINCIPALES MEDICAMENTOS PARA DISMINUIR LOS LIPIDOS SERICOS	
I. <i>Medicamentos que disminuyen la absorción intestinal de colesterol</i>	
SITOSTEROL	Dosis: 15-30 g/día
II. <i>Medicamentos que aumentan la eliminación fecal de colesterol y ácidos biliares</i>	
DEXTROTIROXINA	Dosis: 4-8 mg/día Riesgo en cardiopatas potenciales Se han descrito fenómenos de "rebote"
NEOMICINA	Dosis: 1.5-2 g/día Ototóxico (raramente) Todavía en fase experimental
COLESTIRAMINA	Dosis: 15-24 g/día Sabor poco agradable
III. <i>Mecanismo de acción desconocido</i>	
CLOFIBRATE	Dosis: 1.5-2 g/día
ACIDO NICOTINICO	Dosis: 15-30 g/día Efectos secundarios muy intensos (vasodilatación, trastornos gastrointestinales, disfunción hepática)

SUMMARY

Amaro Méndez, S. *Hiperlipoproteinemias*. Rev. Cub. Med. 11: 4, 1972.

The main clinical aspects of hiperlipoproteinemias are reviewed; characteristics of classification of this disorder according to numerical notation from I to V and its treatment are analyzed.

RESUME

Amaro Méndez, S. *Hyperlipoprotéinemies*. Rev. Cub. Med. 11: 4, 1972.

Les principaux aspects cliniques des hiperlipoprotéinemies sont révisés. Les caractéristiques de la classification selon la notation numérique I à V, et leur traitement, sont analysés.

FE3KME.

Awapo Meime3, C. *rtmepjnmonpoTeiiHeMim*. Rev. Cub. Med. 11: 4, 1972.

IlepecMaTpnBajoTCfl ócHOBHHe RjummeKie acneKTH
rmepjLTnonpoTeHHeMHli. JlejieTCH aHajní3 xapaKtepcthk Kjiaccn\$iiKaiinii
corjiacHo ^oicJiHTejrbHOMy oOosHa^eHi-no o1l jo y M o6ejriwaeTCH Jienefine.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Stamler, J.*: Lectures in Preventive Cardiology, Grane and Statton, Nueva Yo'ik, 1967.
2. —*Kannel, W. B., Castelli, W. P. y Me Namara, P. M.*: Serum lipid fractions and risk of coronary heart (liaseav: The Framinghain study. Min. Med., 52: 1225, 1969.
3. —*Lees, R. S. y Hatch, F. 7* : Sharper separation of lipoproteins species by paper electrophoresis in albumin containing buffer. J. Lab. Clin. Med. 61: 518, 1963.
4. —*Fredrickson, D. S. y Lees, R. S.*: A system for phenotyping hiperlipoproteinemia. Circulation 31: 321, 1965.
5. —*Fredrickson, D. S., Levy, R. I. y Lees, R. S.*: Fat transport in lipoproteins an integrated approach to mechanisms and disorders. INew. Eng. J. Med., 276 : 34 ; 94; 148; 215 y 273, 1967.
6. —*Wilson, J. D. y Lindsey, C. A.*: Studies on the influence of dietary cholesterol on cholesterol metabolism in tire isotopic steady State in man. J. Clin. Inves!, 44: 1805, 1965.
7. —*Berge, K. G. y Ellefson, R. D.*: Laboratory evaluation of hyperlipidemia (Hiperlip»- proteinemia). Med. Clin. North. Ain.: 54: 1029, 1970.
8. —*Spritz, N. y Mishkel, M. A.*: Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins: an hypothesis for the lipid-lowering effect of unsaturated fatty acids. J. Clin. Investí 48: 78, 1969.
9. —*Hurkins, R. S. y Sarett, H. P.*: Medium-Chain Triglycerides. J.A.M.A., 203: 272, 1968.
10. —*Hashim, S. A., Arteaga, A. y Van Itallie, T. B.*: Effect of a saturated medium-chain triglyceride on serum-lipids in man. Lancet, J : 1105, 1960.