

TEMAS DE ACTUALIDAD

LIPOPROTEINAS Y ATEROESCLEROSIS *

por el doctor

MANUEL RENE MALINOW **

Las complejas relaciones existentes entre la colesterolemia y la presencia o ausencia de aterosclerosis han dirigido la atención de los investigadores hacia otros grupos de sustancias lípidas de la sangre y recientemente el interés se ha fijado en las lipoproteínas plasmáticas. Antes de ocuparnos de las relaciones entre éstas y la aterosclerosis, es conveniente resumir, aunque sea en forma breve, las características físicas y químicas de las lipoproteínas.

Descripción de las lipoproteínas. — La sangre constituye un tejido cuya misión principal es la de aportar y remover los productos necesarios para el intercambio metabólico de los distintos órganos. Así considerada, resulta pues un medio esencialmente de transporte. El problema del transporte de las grasas es muy distinto del de las proteínas o hidratos de carbono, puesto que los ácidos grasos —que forman las partes elementales de las sustancias grasas— así también como el colesterol, son insolubles en agua. En el plasma, pues, que constituye un medio acuoso, las grasas se transportan no disueltas, como los derivados de los hidratos de carbono o de las proteínas, sino en un fino estado de dispersión. Además, las grasas no se encuentran libres en el plasma sino combinadas entre sí y con las proteínas. Este concepto era ya conocido de antiguo, puesto que desde principio de siglo se sabía que no era posible extraer con éter todos los lípidos plasmáticos¹ y ya en 1929 se logró separar sustancias del suero en las que existían proporciones reproducibles de nitrógeno y de lípidos², por lo que pudieron apropiadamente ser llamadas lipoproteínas. Al año siguiente³ se demostró que la estabilidad de los glóbulos de grasa dependía de una membrana proteica, puesto que la primera zona de agregación de las partículas ocurría a un pH 4.7 a 5.3, el que corresponde en forma aproximada, al punto isoeléctrico de la al-

* Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe", Jefe: Prof. Blas Moia, Policlínico Ramos Mejía, Buenos Aires.

** Jefe del Departamento de Investigaciones, Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe".

búmina y de la globulina respectivamente, produciéndose la coalescencia cuando el ácido es suficientemente fuerte como para precipitar las proteínas y destruir dicha membrana. Las lipoproteínas deben ser pues consideradas, como la forma bajo la cual son transportadas normalmente las grasas en la sangre para llenar sus importantes funciones metabólicas. Recientemente, la introducción de nuevos métodos ha permitido explorar mejor las lipoproteínas plasmáticas y correlacionarlas con distintos estados patológicos. Veremos sucesivamente los métodos químicos y físicos de estudio de las lipoproteínas. (Se dejan de lado los métodos que emplean la electroforesis o la cromatografía en papel, por no haberse aplicado en la aterosclerosis).

Métodos químicos para el estudio de las lipoproteínas plasmáticas. — El grupo de Barr en Nueva York ha aplicado el método número 10 de Cohn para fraccionar el suero y ha estudiado las lipoproteínas que se encuentran en las fracciones por ellos denominadas A y C⁴⁻⁶. El colesterol del plasma se encuentra prácticamente distribuido en las lipoproteínas de las fracciones A y C; el 25 % del colesterol total en las α -lipoproteínas y el 75 % restante en las β -lipoproteínas.

En los sujetos normales, la distribución del colesterol contenido en las α -lipoproteínas (fracción A) y en las β -lipoproteínas (fracción C) varía con el sexo, aun cuando la cantidad total es semejante; así, las mujeres jóvenes tienen más colesterol en las α -lipoproteínas que los hombres comparables, borrándose esta diferencia con la edad. En los pacientes con aterosclerosis, diabetes y nefrosis tiende a descender el porcentaje de colesterol contenido en las α -lipoproteínas aumentando por consiguiente el que se encuentra en las β -lipoproteínas. En el feto el colesterol está distribuido casi igualmente entre ambas fracciones lipoproteicas, mientras que en el perro que se caracteriza por su notable resistencia al desarrollo de la aterosclerosis, el colesterol predomina en la fracción α -lipoproteica⁷. Los estrógenos aumentan el colesterol de la fracción α -lipoproteica mientras que la testosterona tiene un efecto opuesto, aún cuando se la administre simultáneamente con estrógenos.

Métodos físicos para el estudio de las lipoproteínas plasmáticas. — Los estudios de Golman y col.⁸ han proporcionado un vigoroso empuje al conocimiento de las lipoproteínas. Para la mejor com-

presión del tema es necesario explicar brevemente los fundamentos del método.

Si se coloca una muestra de plasma en una centrífuga capaz de producir fuerzas miles o millones de veces mayores a la fuerza de la gravedad, las distintas moléculas se sedimentan si son más densas que la solución en que se encuentran, o flotan si son menos densas. Colocando el plasma en una solución de densidad determinada, las partículas más livianas flotan y se forma un límite entre la solución que contiene las moléculas grandes y la región de la solución desde la cual han migrado esas mismas moléculas. Por medio de técnicas ópticas especiales, denominadas métodos del gradiente del índice de refracción, se puede visualizar esa zona limitante y se puede medir la velocidad de sedimentación o de flotación⁹. Las lipoproteínas estudiadas en general son más livianas que la solución empleada y se pueden caracterizar separadamente por su velocidad de migración en condiciones standard de temperatura, composición de la solución y de fuerza centrífuga. En la mayoría de los estudios se emplean las unidades Svedberg (en honor a The Svedberg que desarrolló grandemente la técnica de ultracentrifugación). Una unidad Svedberg equivale a 1×10^{-13} cm/seg/dina/g o sea, que es una unidad de velocidad (cm/seg) por unidad de campo de fuerza (dina/g). Multiplicando la superficie fotografiada por un factor determinado empíricamente se obtiene la concentración en mg/100 ml. El grupo de Gofman denomina las distintas lipoproteínas según su velocidad de migración de acuerdo con el número de unidades Svedberg, así una lipoproteína de S_f 10 significa que flota con una velocidad de 10 unidades Svedberg. Estos investigadores descartan en sus estudios las lipoproteínas con una densidad mayor que 1.240, que corresponden aproximadamente a las α -lipoproteínas y se limitan a las más livianas que corresponden aproximadamente a las β -lipoproteínas de Barr.

Según Gofman y col.⁸ las lipoproteínas pueden agruparse en cuatro categorías:

a) Con S_f mayor de 75, son quilomicrones relacionados con la lipemia alimenticia.

b) De S_f 30-70, también en relación con la alimentación, pero no visibles.

c) De S_f 10-20, a las que en un principio se diera importancia exclusiva en la génesis de la aterosclerosis, y,

d) De S_f 3-8, que guardan un nivel más o menos constante en cada individuo y no relacionadas según estos investigadores con la aterosclerosis.

Fraccionando los plasmas centrifugados, ha sido posible estudiar química y físicamente las distintas lipoproteínas:

Estudio químico de las lipoproteínas. — Se ha podido determinar la cantidad de colesterol total, la fracción esterificada, la cantidad de grasas neutras, de fosfolípidos y de proteínas que se encuentra en las distintas lipoproteínas. Así, las lipoproteínas de S_f 4 tienen aproximadamente el 30 % de su peso en colesterol (del cual el 75 % está esterificado), 25 % de fosfolípidos y 25 % de proteínas. La cantidad de colesterol contenido en las lipoproteínas, desciende progresivamente a medida que aumenta el número de S_f , descendiendo también el porcentaje de colesterol esterificado. Aumenta en cambio el contenido de grasa neutra a expensas de una disminución de fosfolípidos y de proteínas de tal manera que en los quilomicrones, que tienen un S_f de 40.000, el colesterol constituye el 5 % de su peso no existiendo ésteres de colesterol, los fosfolípidos forman el 5 % y las proteínas otro 5 %, existiendo un 75 a 85 % de grasas neutras. Esta grasa neutra, que no se encuentra en las lipoproteínas de bajo S_f , comienza a aparecer en las lipoproteínas con S_f igual o superior a 17.

Estudio físico de las lipoproteínas. — Se ha podido determinar la densidad, el peso molecular y las dimensiones de ciertas lipoproteínas aisladas por ultracentrifugación^{10, 11} y así se ha visto que a medida que aumenta el número de S_f disminuye la densidad, aumenta el peso molecular y aumenta también el diámetro (Ver tabla 1, de¹¹).

En realidad, aún cuando se puedan agrupar las lipoproteínas en "clases" según su velocidad de migración en la ultracentrífuga, no constituyen cuerpos estrictamente homogéneos, según se ha demostrado con el microscopio electrónico¹². Así, varía mucho el tamaño de las partículas; las partículas de S_f 30 estudiadas por Beischer¹¹ tienen una distribución de tamaño que muestra dos picos, uno a los 22 $\mu\mu$ y otro por abajo de los 10 $\mu\mu$ (límite de visibilidad del microscopio electrónico) y la misma heterogeneidad se ha observado en las lipoproteínas de S_f 10-20¹². Por último, la diferente tinción con el O_4O_8 revela que la cantidad de lípidos varía también en las distintas partículas de una misma "clase" de lipoproteínas¹¹.

Variaciones de las lipoproteínas. — El nivel sanguíneo de una

lipoproteína determinada representa el resultado del balance instantáneo entre el aporte de ellas a la sangre y su depósito o utilización. El promedio de vida de cada una de ellas estudiado con isótopos radioactivos es variable y tiene un orden de algunas horas¹³. Las lipoproteínas de elevados números S_f se transforman aparentemente en forma progresiva en otras de más pequeño S_f y recordando lo expuesto al hacer referencia a la composición química, resulta claro que pierden grasas neutras, por lo que las variaciones progresivas del tamaño de las lipoproteínas representan posiblemente un mecanismo de transporte de grasa neutra.

Existen variaciones fisiológicas en los niveles sanguíneos de las distintas lipoproteínas. En los lactantes predominan las de S_f 8 o menos; en los niños las de S_f 10-30 son menores a 30 mg./100 ml. y las de S_f 10-20 aumentan con la edad, siendo más abundantes en los hombres que en las mujeres e igualándose estas diferencias a los 55-65 años. Las lipoproteínas, desde el momento que constituyen un medio para el transporte de las grasas, aumentan después de la alimentación siendo la lipemia post-alimenticia mayor y más sostenida en las personas de edad avanzada¹⁴.

El estado nutritivo también hace variar los niveles de lipoproteínas, aumentando en la obesidad las lipoproteínas de S_f 12-20¹⁵ y de S_f 35-100¹⁶. Las dietas hipocalóricas aún con elevado contenido de colesterol, al reducir el peso hacen descender los niveles de lipoproteínas de S_f 12-20, de S_f 21-35 y de S_f 35-100^{15, 17}. Cuando se dan dietas hipercalóricas pobres en grasas y en colesterol y se producen rápidos aumentos de peso, se elevan las lipoproteínas de S_f 12-20 y S_f 35-100 en la sangre, indicando entonces que el balance calórico es el mayor factor en el control de estos lípidos séricos y recalando el papel fisiológico de transporte que desempeñan estas moléculas¹⁵.

Los estrógenos no hacen variar los niveles de lipoproteínas de S_f 12-30¹⁸ en hombres o en mujeres, mientras que aumentan el colesterol de las α -lipoproteínas disminuyendo el de las β -lipoproteínas⁷. La hepatitis crónica¹⁹ o la administración de metionina²⁰ no modifican los niveles de lipoproteínas.

La administración de heparina es capaz de modificar grandemente los niveles de las distintas lipoproteínas sanguíneas, habiéndose ya observado en 1943 que la inyección de esa sustancia reducía la lipemia post-alimenticia²¹. Posteriormente²² se observó que

el poder clarificante de una misma dosis de heparina estaba disminuido en los pacientes ateroscleróticos. El mecanismo a través del cual se efectúa la clarificación se ha estudiado recientemente. Así, se ha demostrado que la heparina clarifica el plasma lipémico *in vivo* pero no *in vitro*, aunque el plasma de un paciente heparinizado es capaz de clarificar un plasma lipémico *in vitro*. En consecuencia para la acción de la heparina es necesario un factor tisural (que proviene del corazón, pulmones, et.) formándose un factor clarificador estable en el plasma. En realidad, se ha demostrado que la heparina en presencia de un precursor contenido en la fracción IV,1 (proc. N° 10 de Cohn) y de un factor tisural soluble, forma el factor clarificador que se encuentra en la fracción III,1,2,3. Este factor clarificador puro si se pone en contacto con soluciones lipémicas no tiene actividad, o sea, que necesita un cofactor plasmático, el que se ha demostrado se encuentra en la fracción III,0^{23, 25}. La clarificación efectuada por la heparina se produce aparentemente por transformarse las lipoproteínas de altos S_f en otras de bajos S_f , sin variar en la sangre la cantidad total de grasas ni de colesterol²⁶, aunque sí liberando el ácido oleico de las lipoproteínas gigantes, interviniendo así la heparina en el metabolismo graso^{24, 25}.

Relaciones de las lipoproteínas sanguíneas con la aterosclerosis.

— El grupo de Gofman y col. ha pretendido relacionar la existencia de aterosclerosis con la presencia en exceso de ciertas lipoproteínas plasmáticas. Los argumentos en los que se basan dichos autores son los siguientes⁸:

1) En el conejo existen normalmente lipoproteínas de S_f 5-8. La administración continuada de colesterol aumenta estas partículas y después de algunas semanas comienzan a aparecer lipoproteínas de S_f 10-30 y concomitantemente con ellas, se desarrollan lesiones de aterosclerosis.

2) En el hombre los niveles de lipoproteínas de S_f 12-20 aumentan con la edad, siendo más elevados en el hombre que en la mujer hasta llegar a los 55-65 años, en que los valores se igualan. Esta evolución es semejante a la curva de presencia de aterosclerosis espontánea de la raza humana occidental.

3) En los pacientes que sobreviven un infarto de miocardio, y que presumiblemente tienen una aterosclerosis más importante que pacientes no coronarios, las lipoproteínas de S_f 12-20 están más elevadas que en los pacientes controles (posteriormente los mismos

autores conceden importancia también a las lipoproteínas de S_f 35-100 a este respecto²⁷). El pronóstico de los pacientes que tienen más elevados niveles de estas lipoproteínas anormales se ve empeorado por la mayor frecuencia de repetición de los infartos y, por el contrario, el pronóstico es mejor en aquellos en los que se consigue descender el nivel anormal de estas lipoproteínas mediante dietas adecuadas.

4) Los pacientes hipertensos, diabéticos, nefróticos o hipotiroides —en los que la aterosclerosis es prevalente— muestran niveles anormales de lipoproteínas de S_f 12-20.

Incidentalmente, estos argumentos del grupo de Gofman han permitido explicar porqué la aterosclerosis puede no estar correlacionada con la colesterolemia, ya que sólo el 10 al 15 % del colesterol total estaría comprendido en las lipoproteínas “aterogénicas”²⁷. Así, en los conejos con diabetes aloxánica, la administración de colesterol produce hipercolesterolemia marcadísima (hasta 5.000 mg./100 ml.) sin provocar aterosclerosis, porque el colesterol se transportaría en las lipoproteínas con S_f mayor que 100²⁸.

Los resultados de los autores citados, sin embargo, no se han visto confirmados por otros investigadores. Así, Gertler y Oppenheimer²⁹ comparando 91 mujeres mayores de 65 años con 38 hombres de la misma edad, observaron que las lipoproteínas de S_f 12-20 eran más elevadas en las mujeres, lo que estaría aparentemente en contradicción con la posible aterosclerosis existente. También L. B. Katz y col.³⁰ en un grupo de cerca de 300 pacientes observaron que las lipoproteínas de S_f 12-20 no diferían de los controles en hipertensos, diabéticos y coronarios, existiendo sólo una diferencia en las mujeres hipertensas y diabéticas pero no en las enfermas coronarias. Collen y col.³¹ en 50 pacientes diabéticos y ateroscleróticos observaron en el 96 % de los casos valores normales de las lipoproteínas de S_f 12-20 así como en las de S_f 20-100, comparándolos con los normales de Gofman. Hardin y col.³² en 95 pacientes con diabetes de más de 10 años de duración, encontraron sólo una leve correlación entre la presencia de alteraciones retinianas y los niveles anormales de lipoproteínas de S_f 10-20.

Estos resultados, pues, arrojan serias dudas acerca de la posibilidad de correlacionar clínicamente los niveles sanguíneos de

determinadas lipoproteínas con la presencia o ausencia de aterosclerosis.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Las lipoproteínas plasmáticas son micelas gigantes en las que se combinan variablemente las distintas grasas del organismo con las proteínas de la sangre; ellas representan la forma en la que los cuerpos grasos insolubles son transportados normalmente en el plasma. Dichas lipoproteínas intervienen fundamentalmente en el metabolismo lípido, teniendo cada micela una vida promedio del orden de horas y sufriendo grandes variaciones fisiológicas en relación con la edad, el sexo y la alimentación, y variaciones patológicas en ciertas afecciones.

Las correlaciones negativas entre un nivel sanguíneo de lipoproteínas y la aterosclerosis son fácilmente explicables desde que una muestra única de sangre representa sólo un momento particular mientras que los procesos patológicos resultan de factores *sanguíneos y tisurales* que se ejercen durante décadas³³. Por otra parte, el nivel sanguíneo no es sino la expresión del balance entre la llegada y la salida de las lipoproteínas a la sangre; por consiguiente, un nivel bajo puede paradójicamente representar una depositación acelerada en los tejidos y, por el contrario, un nivel elevado podría observarse si se bloquearan los mecanismos que disponen de las lipoproteínas en los tejidos. Además, cuando se comparan niveles sanguíneos en pacientes con y sin aterosclerosis *clínica*, no debe olvidarse que esta afección no puede diagnosticarse clínicamente sino cuando aparecen complicaciones de la misma. Por último, tampoco es posible valorar la extensión de la enfermedad, puesto que en un paciente coronario una pequeña placa puede haber obstruido importantemente una arteria y, por el contrario, un paciente puede ser incluido en el grupo control a pesar de tener una aterosclerosis generalizada avanzada, siempre que no existan complicaciones clínicas. Estos dos factores de inseguridad, el de considerar sólo los niveles sanguíneos sin conocer la velocidad del recambio metabólico, así también como la imposibilidad de valorar las mismas lesiones, hace inútil en la mayoría de los casos individuales toda correlación positiva entre las lipoproteínas sanguíneas y la aterosclerosis clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Nerking, J. — Arch. f. d. ges. Physiol. 1901, 85, 330 (cit. por (4)).
2. Macheboeuf, M. A. — Bull. Soc. chim. biol. 1929, 11, 268.
3. Ludlum, S. D., Taft, A. E. y Nugert, R. L. — Colloid Symposium Annual 1930, 7, 233.
4. Russ, E. M., Eder, H. A. y Barr, D. P. — Am. J. Med. 1951, 11, 468.
5. Barr, D. P., Russ, E. M. y Eder, H. A. — Am. J. Med. 1951 11, 480.
6. Barr, D. P., en Factors regulating blood pressure, 5ª Conferencia, New York, 1951, Josiah Macy, Jr. Foundation.
7. Barr, D. P. — Circ. 1953, 8, 641.
8. a) Gofman, J. W., Lindgren, F., Elliott, H., Mautz, W., Hewitt, J., Strissower, B., Herring, V. y Lyon, T. P. — Science 1950, 111, 166.
- b) Gofman, J. W., Jones, H. B., Lindgren, F. T., Lyon, T. P., Elliott, H. A. y Strissower, B. — Circ. 1950, 2, 161.
- c) Jones, H. B., Gofman, J. W., Lindgren, F. T., Lyon, T. P., Graham, D. M., Strissower, B. y Nichols, A. V. — Am. J. Med. 1951, 11, 358.
- d) Lyon, T. P., Jones, H. B., Graham, D. M., Gofman, J. W., Lindgren, F. T. y Yankley, A. — Arch. Int. Med. 1952, 89, 421.
- e) Gofman, J. W. y Jones, H. B. — Circ. 1952, 5, 514.
9. Pickels, E. G. — Chem. Rev. 1942, 30, 341.
10. Oncley, J. L. y Guard, F. R. N. — Cit. por (11).
11. Beischer, D. E. — Circ. Research 1954, 2, 164.
12. Prendergast, J. J. y Teague, D. M. — Circ. 1951, 4, 23.
13. Ver (8, c).
14. Becker, G. H., Meyer, J. y Necheles, H. — Science 1949, 110, 529.
15. a) Walker, W. J. — Ann. Int. Med. 1953, 39, 705.
- b) Walker, W. J., Lawry, E. Y., Love, D. E., Mann, G. V., Levine, S. A. y Stare, F. J. — Am. J. Med. 1953, 14, 654.
16. Ver (8, e).
17. Davidson, J. D. — Am. J. Med. 1951, 11, 736.
18. Glass, S. J., Engelberg, H., Marcus, R. y Gofman, J. W. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 80, 264.
19. Pierce, F. T. y Gofman, J. W. — Circ. 1951, 4, 25.
20. Mann, G. V., Farnsworth, D. L. y Stare, F. J. — New Eng. J. Med. 1953, 249, 1018.
21. Hahn, P. F. — Science 1943, 98, 19.
22. Block, W. J., Barker, N. W. y Mann, F. D. — Circ. 1951, 4, 674.
23. Anfinsen, C. B., Boyle, E. y Brown, R. K. — Science 1952, 115, 583.
24. Swank, R. L. y Levy, S. W. — Am. J. Physiol. 1952, 171, 208.
26. Nichols, A. V., Freeman, N. R., Shore, B. y Rubin, I. — Circ. 1952, 6, 451 (P).
26. Graham, D. M., Lyon, T. P., Gofman, J. W., Jones, H. B., Yankley, A., Simonton, J. y White, S. — Circ. 1951, 4, 666.
27. Gofman, J. W., Jones, H. B., Lyon, T. P., Lindgren, F., Strissower, B., Coleman, D. y Herring, V. — Circ. 1952, 5, 119.
28. Pierce, Jr. — Circ. 1952, 5, 401.
29. Gertler, M. M. y Oppenheimer, B. S. — Circ. 1953, 7, 533.

30. Katz, L. B., Rhodes, G. J., George, R. S. y Moses, C. — Am. J. Med. Sc. 1953, 225, 120.
31. Collens, W. S., Banowitch, M. M. y Colsky, J. — Circ. 1953, 8, 440.
32. Hardin, R. C., Jackson, R. L., Cook, J. E., Johnston, T. L., Routh, J. I. y Kelly, H. G. — J. Lab. Clin. Med. 1953, 41, 812 (P).
33. Keys, A. — J. Mt. Sinai Hosp. 1953, 20, 118.