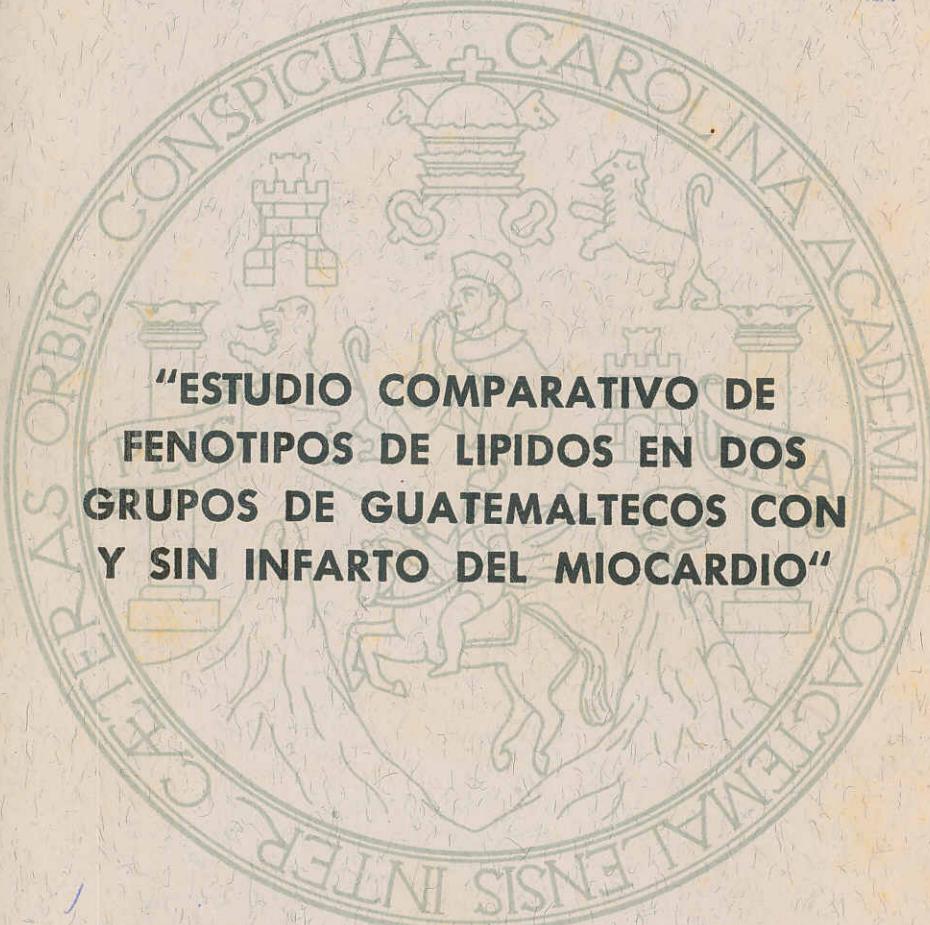


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
BIBLIOTECA
GUATEMALA, C.A.



"ESTUDIO COMPARATIVO DE
FENOTIPOS DE LIPIDOS EN DOS
GRUPOS DE GUATEMALTECOS CON
Y SIN INFARTO DEL MIOCARDIO"

JESUS ROLANDO SANCHEZ CABRERA

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. TEMA DE TRABAJO
- III. HIPOTESIS
- IV. OBJETIVOS
- V. MATERIAL Y METODOS
- VI. RESULTADOS
- VII. DISCUSION
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

La medicina en los últimos años ha tenido un progreso y desarrollo trascendental, haciendo nuevos descubrimientos en el campo científico y mejorando con ello el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. En nuestra época el médico cuenta con una serie de recursos de tipo tecnológico que le permiten hacer estudios correlativos entre los hallazgos clínicos y los datos de laboratorio.

El beneficio de estos procedimientos objetivos se ha manifestado en el éxito del médico en particular y ha modificado profundamente el campo de la medicina en general, de tal manera que, la conceptualización actual de la medicina no se basa únicamente en aspectos clínicos, sino que se apoya en una variedad de métodos de diagnóstico y estudios de laboratorio.

Entre estos estudios complementarios han surgido ultimamente varios procedimientos que tienen como finalidad el análisis cualitativo y cuantitativo de los lípidos séricos. Su utilidad se ha hecho manifiesta por la relación existente entre las anomalías de las grasas sanguíneas y las enfermedades cardiovasculares del tipo de enfermedad coronaria e infarto del miocardio.

El papel de los lípidos sanguíneos en la etiología del desarrollo de la arteriosclerosis ha sido estudiado exhaustivamente en los últimos años. Como ejemplo diremos que un nivel elevado de colesterol sanguíneo y triglicéridos presupone un alto riesgo de enfermedad cardíaca, siendo datos que se correlacionan con arteriosclerosis y enfermedad coronaria.

El propósito de esta tesis es de ofrecer al clínico información básica en cuanto a la selección e interpretación de los valores y proporciones de lípidos en sangre en relación con el pronóstico y diagnóstico de enfermedad arteriosclerótica.

II. TEMA DE TRABAJO

Estudio comparativo de fenotipos de lípidos en dos grupos de pacientes guatemaltecos con y sin infarto del miocardio

Con base del aspecto macroscópico del plasma y una simple dosificación de colesterol y triglicéridos, es posible hacer una estimación del estado cardiovascular modificado por cambios arterioscleróticos. Actualmente el conocimiento de las características físicas y químicas de las proteínas ha contribuido enormemente en el conocimiento de las enfermedades originadas por los trastornos de los lípidos sanguíneos.

Las proteínas séricas sirven de medio de transporte específico de una variedad de sustancias como lípidos, esteroides, metales y enzimas. Los lípidos en la sangre circulan como partículas compuestas de ésteres de colesterol, colesterol libre, triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos y proteínas. Estas últimas debido a su asociación constante con las grasas sanguíneas reciben el nombre de lipoproteínas (4, 5, 10).

En las personas normales las grasas circulan principalmente en cinco diferentes sistemas de partículas que pueden ser identificados en función de su densidad, movilidad electroforética y actividad antigenica. Por procedimientos tales como ultracentrifugación y electrofóresis podemos analizar dichas partículas obteniendo una información significativa del metabolismo de las lipoproteínas, datos que son de gran valor pronóstico y diagnóstico de ciertas enfermedades cardiovasculares.

Sistemas mayores de partículas de grasas en plasma:

Quilomicrones: Son las partículas más grandes, tienen un diámetro de 5000 unidades Angström, el origen y naturaleza de estos compuestos es desconocido, pero se sabe que son sintetizados en las células de la mucosa intestinal y penetran al organismo por medio de la acción de las lipasas de lipoproteínas. Estas partículas pueden ser disociadas si los lípidos son removidos con éter o en presencia de heparina. Su composición química es la siguiente: 81 o/o de glicéridos, 7 o/o de fosfolípidos, 8 o/o de ésteres de colesterol, 2 o/o de colesterol libre y 2 o/o de proteínas; su densidad es poco menor de 1,002 y no migran en un campo eléctrico permaneciendo en el punto de aplicación. (10)

Los desórdenes que conducen al aumento de quilomicrones, dan al plasma un aspecto lechoso.

Lipoproteínas de muy baja densidad:

Son las segundas partículas de mayor tamaño, denominadas también

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-very low density lipoproteins), Pre-beta o Sf* 20 a 400. (10). Otros autores (10) les han asignado el nombre de Alfa₂ por tener una movilidad electroforética similar a la globulina alfa₂ del plasma humano, su densidad es menor de 1.006. Se forman en el hígado después de la ingestión de carbohidratos refinados y son especialmente ricas en glicéridos. Su composición aproximada es: 55 o/o de glicéridos, 22 o/o de fosfolípidos, 10 o/o de proteínas y 8 o/o de colesterol libre. (4, 10). Su peso molecular varía entre cinco y diez millones y su concentración se relaciona con la severidad de la arteriosclerosis.

Cuando se acumulan en el plasma en cantidad mayor a lo normal, le dan características de lechoso o lipídico.

Lipoproteínas de baja densidad:

Es la tercera partícula en relación a su tamaño, se les denomina lipoproteínas de baja densidad (LDL-low density lipoproteins) o Beta debido a que su movilidad es equivalente a la de globulina beta del plasma humano en papel. En un plasma normal las lipoproteínas de baja densidad comprenden de un 50 a un 60 o/o de los lípidos circulantes. Está compuesta aproximadamente de: 37 o/o de ésteres de colesterol, 11 o/o de glicéridos, 22 o/o de fosfolípidos, 21 o/o de proteínas y 8 o/o de colesterol libre. (4, 10).

Las Beta lipoproteínas pueden dividirse en dos grupos de acuerdo a su ultracentrifugación: Sf 0-12 (densidad entre 1.019-1.063) y Sf 12-20 (densidad entre 1.006-1.019). (4-5-10). Esta fracción aunque se acumule en cantidades mayores de lo normal el plasma permanece claro, tornándose únicamente un poco amarillo. Su ausencia en sangre constituye la abetalipoproteinemia. (10).

Lipoproteínas de alta densidad:

Alfa₁ lipoproteínas de alta densidad (HDL-high density lipoproteins), tienen una densidad de 1.063-1.21 y una movilidad electroforética igual a alfa₁ globulina del plasma humano. En su composición incluye: 33 o/o de lípidos y 1.5 o/o de carbohidratos y son solubles en agua. (10). La ausencia de este polipéptido se llama enfermedad de Tangier. (9, 10).

* Svedberg de flotación.

Acidos grasos no esterificados:

La quinta partícula del sistema de grasas de la sangre normal está compuesta por tres ácidos grasos no esterificados. Trabajos recientes han demostrado que esta partícula juega un papel muy importante en el depósito de grasas y coagulación sanguínea. Ninguno de los sistemas comunes de clasificar lipoproteínas toma en cuenta el nivel de los ácidos grasos. (4, 10)

En muchas personas existe una sexta partícula la cual está compuesta por una mezcla de alfa y beta lipoproteína electroforéticamente esta partícula migra entre Pre-beta y alfa y comúnmente se confunde con Pre-beta. (10)

GRAFICA No. 1
CLASIFICACION DE LIPOPROTEINAS SERICAS

	Quil.	Beta	Pre-Beta	Alfa	
Densidad	0.000	1.019	1.006	1.063	
	1.006	1.063	1.019	1.21	
Sf	400 ⁺	0-20	20-40	—	
<u>Contenido de Lípidos</u>					
Colesterol libre	+	+	+	+	
Ester de colesterol	+	++	++	++	
Triglicéridos	++++	++	+++	+	
Fosfolípidos	+	++	++	+++	
Acidos grasos	—	—	—	++++	

Relación entre la dieta y los lípidos sanguíneos:

La dieta y su contenido es de gran importancia en la etiología de muchos procesos patológicos. Su influencia en los lípidos sanguíneos ha sido extensamente estudiada (colesterol, ácidos grasos y triglicéridos),

sabiendo bien sabido que la restricción de grasas y carbohidratos reduce las lipoproteínas de muy baja densidad. (2, 3, 4).

Entre las múltiples causas que originan la enfermedad coronaria y el infarto del miocardio, tenemos el consumo crónico de una dieta rica en grasas saturadas (grasas animales), produciendo en la mayor parte de los casos hipercolesterolemia y otras anormalidades de los lípidos sanguíneos que llevan a arteriosclerosis y a cambios de coagulabilidad sanguínea. Esto favorece la trombosis y por ende los accidentes cerebrovasculares e infarto del miocardio. Sin embargo, esta relación entre las anormalidades de los lípidos y enfermedad clínica, no siempre es manifiesta ya que muchos pacientes presentan hipercolesterolemia y enfermedad arteriosclerótica sin llegar a presentar sintomatología de enfermedad coronaria o vascular.

Los estadounidenses generalmente tienen enfermedad arteriosclerótica severa después de los 30 años de edad, en cambio los indios navajos con una dieta pobre en grasas saturadas, tienen un colesterol sanguíneo bajo y no padecen de enfermedad coronaria. (9) De estudios como el anterior se infiere que, personas con niveles bajos de colesterol sérico están posiblemente libres de arteriosclerosis.

En Guatemala los Dres. José Méndez y Carlos Tejada (11) realizaron un estudio post-mortem de la relación que existe entre los niveles de lípidos sanguíneos y la severidad de lesiones arterioscleróticas, concluyendo que; los niveles de colesterol no varían directamente con la intensidad y localización de los cambios arterioscleróticos. Tampoco encontraron relación entre colesterol libre en las paredes arteriales y el colesterol sérico total. Otros autores (10) en otros países han tenido resultados similares.

A pesar de estos resultados aparentemente contradictorios, durante los últimos años numerosos estudios (10) han proporcionado evidencia suficiente indicativa de correlación entre niveles plasmáticos de lípidos y enfermedad arteriosclerótica.

Cambios en los niveles de lipoproteínas en relación con diversas enfermedades

Hay fundamentalmente un incremento de Pre-Beta lipoproteína en los pacientes con enfermedad coronaria. Esta banda está cargada de

triglicéridos y se hace más notable en el infarto del miocardio y pacientes diabéticos. (8, 9)

Los Beta lipoproteínas se encuentran elevadas en enfermedades del parénquima hepático y en el hipotiroidismo. Su ausencia es la base de la abetalipoproteinemia. (9)

En el síndrome nefrótico los patrones electroforéticos del suero dan marcada disminución de albúmina, ligera o moderada reducción de gamma globulina y un incremento de beta globulina, este aumento de beta globulina es principalmente debido al incremento de beta lipoproteínas. (8, 9)

Clasificación de los lípidos en sangre

Las clasificaciones antiguas de los trastornos de los lípidos sanguíneos habían ignorado las características químicas y metabólicas de los mismos, por lo que su utilidad clínica y terapéutica era mínima. Existían términos como: hiperlipemia, hiperlipidemia o simplemente elevación de los lípidos que ignoraban la multiplicidad de partículas con características distintas que podrían participar en la elevación de las grasas séricas.

Fredrickson y Lees (4, 7, 13) en los años 1960-1967, propusieron una nueva clasificación de las lipoproteínas basada en las características de su movilidad electroforética. Estos autores identificaron cinco clases de fenotipos de lípidos incorporando los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos y los datos de la curva de tolerancia a la glucosa; siendo posible por primera vez, una clasificación de lipoproteínas plasmáticas en relación con las diferentes manifestaciones clínicas ocasionadas por los trastornos de las grasas séricas.

Clasificación de Fredrickson y Lees:

Tipo I: Esta hiperlipoproteinemia es frecuentemente llamada idiopática o esencial y generalmente es familiar. Este desorden se caracteriza por la acumulación de quilomicrones, lo que se puede determinar con la simple inspección del plasma en el que se ve la formación de una capa blanca flotando en la superficie del mismo. Además hay marcado incremento de colesterol y triglicéridos y la curva de tolerancia a la glucosa es normal. (10). Este síndrome se debe a una

deficiencia de la enzima lipasa de lipoproteínas y los pacientes con esta condición se quejan con periodicidad de dolor abdominal agudo, y muchos de ellos, tienen distensión abdominal acompañada de hepatosplenomegalia. Estos pacientes generalmente no tienen xantomatosi. (2, 4, 7).

El tratamiento de esta anomalía se basa en la administración de una dieta rica en ácidos grasos de cadena corta y restricción de ácidos grasos de cadena larga, ya que la deficiencia de lipasa de lipoproteínas no permite el fraccionamiento de las grasas de cadena larga que son las predominantes en la dieta normal. (8)

Tipo II:

En estos casos no hay aumento de quilomicrones y el plasma es claro, la actividad lipolítica post-heparinización es baja, la curva de tolerancia a la glucosa es normal, hay incremento del colesterol plasmático y disminución de triglicéridos. El hallazgo fundamental es un aumento de lipoproteínas de baja densidad o beta. Clínicamente en este tipo puede encontrarse xantomatosi y la incidencia de enfermedad coronaria es elevada. (2, 4, 7)

El tratamiento consiste en una dieta pobre en grasas saturadas asociada al uso de medicamentos que disminuyen el colesterol sérico del tipo de colestiramine, d-tiroxine o ácido nicotínico (8).

Tipo III:

En estos casos los quilomicrones están normales y el plasma es claro, no obstante de que existe un incremento de colesterol y triglicéridos. La actividad lipolítica pos-heparinización es normal y la curva a la glucosa anormal. (10). En estos casos tanto la beta como las pre-beta lipoproteínas están aumentadas. Estos pacientes tienen historia de una alimentación abundante en carbohidratos, es frecuente que este fenotipo esté asociado a enfermedades del tipo de la diabetes sacárina y enfermedad coronaria. Al examen físico es frecuente encontrar xantomatosi (2, 7).

El tratamiento de este trastorno se basa en disminuir la ingesta de carbohidratos aunque también deben limitarse las grasas saturadas. Puede

utilizarse como coadyuvantes medicamentos del tipo del Clofibrato (*p*-clorofenoxyisobutirato), o de la Androsterona. El primero disminuye la síntesis de colesterol en el hígado y el segundo baja la concentración de triglicéridos, lipoproteínas y colesterol en sangre (8).

Tipo IV:

Este tipo refleja una acumulación anormal en sangre de lipoproteínas de muy baja densidad o pre-beta. El plasma es generalmente turbio o lechoso pese a no haber hiperquilomicronemia, la actividad lipolítica post-heparinización es baja, la curva de tolerancia a la glucosa es anormal y los valores de colesterol y triglicéridos están elevados. Pacientes con este fenotipo generalmente no tienen xantomas, pero pueden tener hepatoesplenomegalia como en el fenotipo I, frecuentemente desarrollan infarto del miocardio a edad joven y tienen historia de diabetes mellitus. Este tipo es el que tiene la incidencia más elevada de enfermedad coronaria. (3, 4, 8, 9)

El tratamiento consiste en restricción de carbohidratos, alcohol y grasas saturadas, asociadas a un medicamento del tipo de clofibrato y ácido nicotínico obteniendo generalmente buenos resultados.

Tipo V:

Es caracterizado por un plasma turbio secundario a una hiperquilomicronemia e hiperelevada lipoproteinemia, la actividad post-heparinización es anormal, y tanto el colesterol como los triglicéridos están elevados. Su diferencia con el fenotipo I es la elevación de lipoproteínas de baja densidad o pre-beta. (4, 10).

Los pacientes de este grupo son a menudo obesos, presentan xantomatosi y refieren con frecuencia molestias abdominales, pueden tener también hepatoesplenomegalia. Es posible que este tipo represente una combinación de los tipos I y II (8, 10).

La conducta terapéutica en este fenotipo se enfoca en una restricción de alcohol, carbohidratos y grasas saturadas, dando una dieta alta en proteínas y usando medicamentos que disminuyen el colesterol y glicéridos séricos. (8, 16).

III. HIPÓTESIS

Basado en que los lípidos tienen participación etiológica en enfermedades cardiovasculares del tipo de arteriosclerosis, y sabiendo que la edad, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y stress, son factores que predisponen a procesos patológicos del tipo de enfermedad coronaria e infarto de miocardio; se estructuró el presente estudio partiendo de la siguiente hipótesis: "Dos grupos de individuos guatemaltecos, uno con infarto del miocardio comprobado y otro aparentemente sano, tienen fenotipos de lípidos diferentes entre sí, y semejantes a grupos similares en otros países".

IV. OBJETIVOS

1. Evaluar los fenotipos de lípidos séricos en dos grupos de pacientes guatemaltecos; uno con infarto del miocardio comprobado electrocardiográficamente y otro aparentemente sin problema cardiovascular.
2. Establecer la relación existente entre el aumento de grasas sanguíneas y la patología cardiovascular del tipo de enfermedad coronaria e infarto del miocardio.
3. Difundir en nuestro medio la importancia de conocer y clasificar adecuadamente los lípidos séricos, especialmente por sus implicaciones clínicas en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo en un período de seis meses, seleccionando 60 pacientes divididos en dos grupos: 30 pacientes con infarto del miocardio y 30 sin esta entidad clínica, realizando un estudio comparativo en los mismos.

El grupo con infarto estuvo conformado por 27 casos aportados por el Hospital Roosevelt y 3 por el Hospital General "San Juan de Dios", siendo ambos hospitales estatales. Estos pacientes fueron seleccionados de los archivos médicos en base a las siguientes características:

1. Guatemaltecos
2. Mayores de 40 años
3. Ladinos
4. Residentes en la capital por lo menos desde 10 años antes.
5. Diagnóstico electrocardiográfico de infarto del miocardio.

El segundo grupo fue integrado por 30 pacientes de las clínicas y Hospital "Herrera Llerandi", estos pacientes tenían idénticas características al grupo anterior, excepto, infarto del miocardio.

Los pacientes del grupo con infarto fueron entrevistados personalmente para investigar los parámetros definidos, incluyendo examen físico completo (ver hoja de trabajo), aquellos con tratamiento de andrógenos, estrógenos o heparina fueron eliminados del estudio ya que estas drogas modifican los lípidos séricos y por ende hubiesen aportado resultados falsos.

En cada caso se tomaron dos muestras de 4.5 cc. de sangre: una sin anticoagulante y la otra con etilendiamintriacetato (EDTA), para realizar los exámenes de laboratorio específicos.

El material y equipo de laboratorio utilizado en el análisis y clasificación de los fenotipos de lípidos consistió en:

1. Tubos: sin anticoagulante unos, y los otros con EDTA.
2. Pipetas: de Pasteur y de Pyrex.
3. Bombas de aspiración de hule.
4. Porta objetos.

5. Papel aplicador.
6. Tiras de electroforesis de celulosa-acetato.
7. Papel secante.
8. Papel de trazo electroforético.
9. Crayón graso y lápiz de metal.
10. Refrigeradora.
11. Centrífuga.
12. Cámara secadora.
13. Cámara de electroforesis.
14. Densímetro y transportador de gráfica.
15. Incubadora.
16. Tubos capilares.
17. Aplicadores de electroforesis.
18. Buffer tris barbital sodium barbital con fuerza iónica de 0.75.
19. Agua destilada.
20. Ácido acético glacial al 5 o/o, Metanol y Oil Red.

Técnica

1. Toma de la Muestra:
 - a) Paciente en ayunas de 12 horas.
 - b) Extracción de 2 muestras de sangre de 4.5 cc. cada una: La primera sin anticoagulante y la segunda con EDTA.



2. Centrifugación y Refrigeración:

Se centrifugan ambas muestras a 500 revoluciones por minuto durante 10 minutos, se extrae el plasma con pipetas de Pasteur y se desechan las células empacadas.

El plasma se pone en refrigeración a 4°C. por 16 horas, luego se analizan sus caracteres morfológicos como son: claro, turbio y lechoso.

3. Preparación de Reactivos:

- a) Oil Red: En una probeta graduada se preparan 1000 cc. de una solución compuesta de 13 o/o de metanol y el resto de agua destilada, esta preparación se lleva a ebullición y una vez alcanzada ésta, se añade poco a poco, un gramo de Oil Red a la vez que se remueve con una varilla de vidrio; se deja hervir ocho minutos, se filtra y se coloca en incubadora a 37°C.
- b) Buffer: se disuelve un sobre de Buffer tris barbital sodium (con fuerza iónica de 0.75), en 1000 cc. de agua destilada y se mezcla poniéndose posteriormente en refrigeración.
- c) Ácido Acético Glacial: Se diluye el ácido acético en agua destilada hasta llevarlo a concentración del 5 o/o.
- d) Solución de Metanol y Ácido Acético Glacial: Se mezclan 87 partes de metanol con 13 de ácido acético glacial.
- e) Tiras de Celulosa-Acetato: Se colocan estas tiras en solución buffer por no menos de 30 minutos, lapso que se considera como el mínimo para que se humedezcan lo suficiente para permitir la movilidad electroforética.

Procesamiento de la Muestra:

- a) Se toma una tira de celulosa-acetato de 15x2.5 cms. marcada en un extremo para identificarla y se coloca en la cámara electroforética. Con un tubo capilar no heparinizado se toma una muestra del plasma y se humedece el aplicador electroforético con el mismo, el que se coloca con presión sobre la tira a 2.5 cms. del lugar marcado. Este procedimiento se repite quince veces tratando que la

aplicación se realice en el mismo lugar con lo cual se obtiene una banda de aplicación uniforme. Después, en cada extremo de la tira, se coloca un imán, se cierra la cámara y se pone a 200 voltios por una hora.

Luego se coloca la celulosa-acetato en un recipiente con Oil Red a 37°C por no menos de 12 horas para que la coloración sea adecuada.

- b) El siguiente paso consiste en pasar la cinta electroforética ya coloreada en:
 - b.1) Agua destilada: para quitar el exceso de colorante.
 - b.2) Colocarla durante cinco minutos en cada uno de los tres recipientes que contienen ácido acético glacial al 5 o/o.
 - b.3) Ponerla en metanol puro por no menos de un minuto vigilando que no se decolore.
 - b.4) Pasarla por metanol-ácido acético también por un lapso no menor de un minuto, vigilando siempre que las bandas de lipoproteínas no se decoloren.

En estos dos últimos pasos debe tomarse en cuenta que, si la tira no se decolora rápidamente, es conveniente que permanezca el mayor tiempo posible en las soluciones con el objeto de lograr transparentarla mejor con lo cual su interpretación será más fácil y adecuada.

Luego se coloca en un portaobjetos marcado previamente en un extremo, poniendo el punto de aplicación de dicho lado y recortando los sobrantes de la tira, dejando únicamente pequeñas pestañas que se doblarán en los bordes del portaobjetos. Se toma la muestra así preparada y se deposita en una cámara secadora para transparentizar el celulosa-acetato con lo que se observarán mejor las bandas de lipoproteínas.

Con este procedimiento, la muestra queda únicamente pendiente de ponerla en el densímetro y transportador de gráficas para que transcriba el trazo correspondiente.

Este trazo es posteriormente interpretado y relacionado con los otros datos de laboratorio: colesterol, triglicéridos y curva de tolerancia a la glucosa, para definir el fenotipo de lípidos correspondiente.

No. de Casos _____

**HOJA DE TRABAJO
FENOTIPO DE LIPIDOS**

Nombre _____
 Médico tratante _____
 Edad: _____
 Sexo: _____
 RM: _____
 Residente en _____

ASPECTO DEL PLASMA:

Claro	<input type="checkbox"/>	Curva de tolerancia a la glucosa	Normal <input type="checkbox"/>
Turbio	<input type="checkbox"/>		Anormal <input type="checkbox"/>
Lechoso	<input type="checkbox"/>		

CAPA DE QUILOMICRONES DESPUES DE 16:00 HRS. A 4°C.: SI
 NO

Colesterol: _____ mg/dl.

Triglicéridos: _____ mg/dl.

ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS.

Quilomicrones _____
 B lipoproteínas _____ (280-440 mg/dl.) normal
 Pre-B lipoproteínas _____ (150-230 mg/dl.) normal
 Alfa lipoproteínas _____ (250-390 mg/dl) normal

CLASIFICACION FREDERICKSON Y LEES. I
 II
 III
 IV
 V

MC: _____

HISTORIA: _____

ANTECEDENTES: _____

EXAMEN FISICO: PA: ; PULSO ; TALLA ; PESO

ASPECTO CORPORAL: _____ .hallazgos importantes:

IMPRESION CLINICA: _____

PERFIL SOCIAL

RAZA: _____ ESTADO CIVIL: _____

SALARIO: _____ PERSONAS QUE DEPENDEN DE EL: _____

DIETA: _____ CASA PROPIA: SI

NO

EXAMENES

COLESTEROL: _____

ECG: _____

RX TORAX: _____

VI. R E S U L T A D O S

a) Grupo sin infarto

CUADRO No. 1

EDAD Y SEXO

Años	Mujeres	Hombres
40 - 50	3	10
51 - 60	2	8
61 - 70	1	4
71 - 80	1	1
81 - 90	—	—
<i>Total</i>	7	23

b) Grupo con infarto

CUADRO No. 2

EDAD Y SEXO

Años	Mujeres	Hombres
40 - 50	7	4
51 - 60	2	4
61 - 70	4	3
71 - 80	2	1
81 - 90	—	3
<i>Total</i>	15	15

La relación de edad y sexo de los grupos se esquematiza en los cuadros anteriores. La edad mínima de 40 años en este trabajo se seleccionó con base en: estudios realizados por compañías de seguros que indican que el riesgo de infarto del miocardio es mayor a partir de dicha

edad (1). En Estados Unidos de Norteamérica el cociente de muertes por infarto del miocardio entre varones y mujeres es de 6:1 aproximadamente (14).

CUADRO No. 3
RESULTADOS DE LABORATORIO DE FENOTIPOS DE
PACIENTES SIN INFARTO DEL MIOCARDIO

No. Caso	Plasma aspecto	Colesterol mlg./100 ml.	Triglicéridos mlg./100 ml.	Electroforesis	Fenotipo
1	claro	236	193	N ₁	N ₁
2	claro	262	143	"	"
3	claro	240	161	"	"
4	claro	241	169	"	"
5	claro	215	174	"	"
6	claro	181	100	"	"
7	turbio	213	154	"	"
8	claro	200	141	"	"
9	turbio	253	213	"	
10	claro	282	267	B lipop. ancha	IV
11	claro	220	170	N ₁	III
12	claro	138	180	"	N ₁
13	claro	225	125	"	"
14	claro	186	117	"	"
15	claro	193	172	"	"
16	turbio	200	150	"	"
17	claro	228	120	"	"
18	claro	246	135	"	"
19	claro	240	154	"	"
20	turbio	206	175	"	"
21	claro	253	123	"	"
22	lechoso	212	174	"	"
23	claro	193	159	"	"
24	claro	194	136	"	"
25	turbio	200	132	"	"
26	claro	228	125	"	"
27	claro	172	120	"	"
28	turbio	245	195	"	"
29	claro	194	117	"	"
30	claro	231	118	"	"
promedio:		218	151		

CUADRO No. 4
RESULTADOS DE LABORATORIO DE FENOTIPOS DE PACIENTES
CON INFARTO DEL MIOCARDIO

No Caso	Plasma aspectos	Colesterol mlg./100 ml.	Triglicéridos mlg./100 ml.	Electroforesis	Fenotipo
1	claro	160	80	N ₁	N ₁
2	turbio	245	225	Pre-B elevado	IV
3	turbio	203	86	N ₁	N ₁
4	claro	166	162	"	"
5	claro	129	70	"	"
6	turbio	293	246	Pre-B elevado	IV
7	claro	206	90	N ₁	N ₁
8	turbio	174	150	"	"
9	turbio	180	172	Quilomicrones	I
10	claro	166	142	N ₁	N ₁
11	turbio	158	107	Pre-B elevado	IV
12	claro	221	166	N ₁	N ₁
13	claro	170	150	"	"
14	claro	194	152	"	"
15	turbio	219	190	Pre-B elevado	IV
16	turbio	253	171	N ₁	N ₁
17	turbio	154	150	"	"
18	turbio	176	132	"	"
19	claro	160	113	"	"
20	turbio	166	120	"	"
21	claro	170	92	"	"
22	turbio	174	165	"	"
23	claro	216	175	"	"
24	claro	187	150	"	"
25	claro	210	135	"	"
26	claro	213	180	"	"
27	claro	258	260	Pre-B elevado	IV
28	turbio	200	172	N ₁	N ₁
29	claro	210	174	"	"
30	claro	228	132	"	"
promedio:		195	150		

Análisis macroscópico del plasma y su relación con el fenotipo de lípidos

a) Grupo sin infarto

CUADRO No. 5

Plasma	No Caso	F. Normal	F. Anormal
claro	23	22	1
turbio	6	5	1
lechoso	1	1	-
Total:	30	28	2

b) Grupo con infarto

CUADRO No. 6

Plasma	No. Caso	F. Normal	F. Anormal
claro	17	16	1
turbio	13	8	5
lechoso	--	--	--
Total:	30	24	6

En los cuadros anteriores se demuestra la importancia que tiene el análisis macroscópico del plasma. Se nota que en los pacientes sin infarto el 76 por ciento tienen plasma normal, mientras que en el grupo con infarto el 56 por ciento tienen el plasma claro. De esto se deduce que la simple observación del plasma da datos valiosos para sospechar una anormalidad de los lípidos séricos.

CUADRO No. 7

DISTRIBUCION DE FENOTIPO DE LIPIDOS
Y SEXO EN AMBOS GRUPOS

SIN INFARTO		
Fenotipo	F	M
Normal	6	22
Tipo I	--	--
Tipo II	--	--
Tipo III	1	--
Tipo IV	--	1
Tipo V	--	--

CON INFARTO		
Fenotipo	F	M
Normal	13	11
Tipo I	1	--
Tipo II	--	--
Tipo III	--	--
Tipo IV	1	4
Tipo V	--	--

En el grupo de pacientes sin infarto del miocardio es evidente que sólo hay 2 casos con fenotipo anormal, o sea una relación de 1:15, (6.6 o/o), en cambio en el grupo con infarto hubo 6 anormales o sea una relación de 1:5 (20 o/o). De los datos anteriores se concluye que en el presente estudio los hallazgos de fenotipos anormales fueron 3 veces más frecuentes en el grupo de los pacientes con infarto del miocardio.

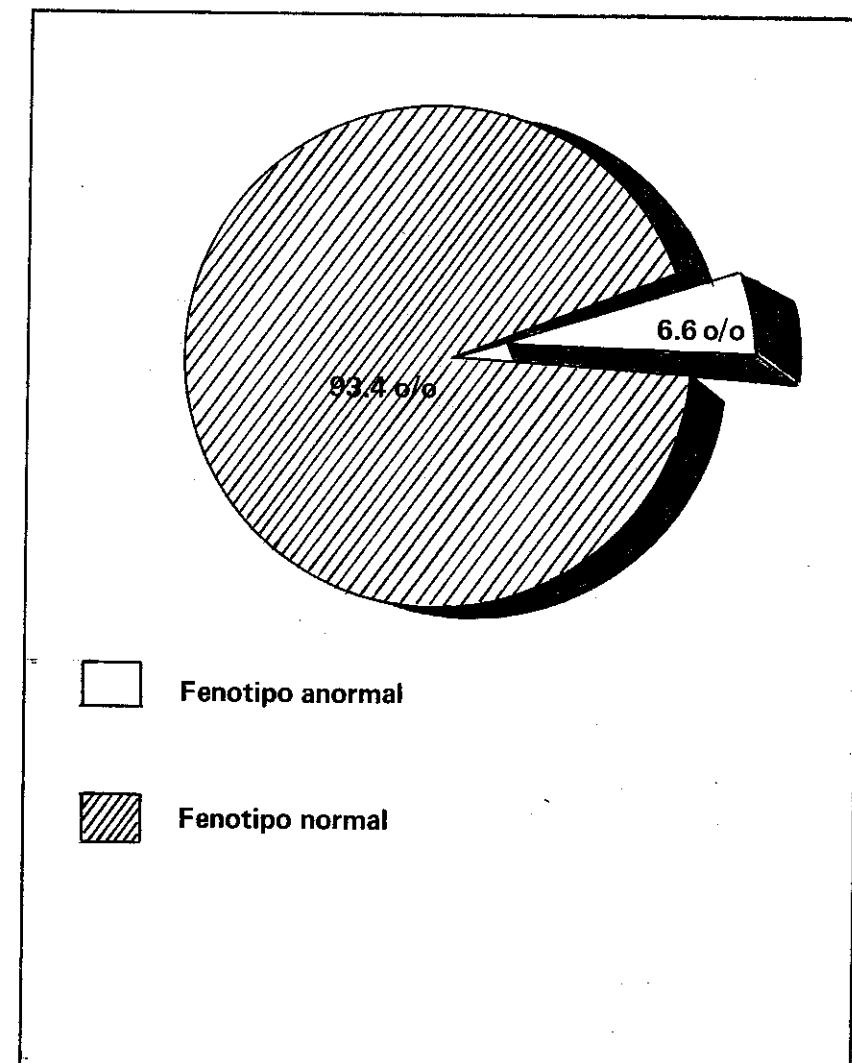
CUADRO No. 8

RELACION ENTRE FENOTIPO ANORMAL
Y EDAD DE LOS PACIENTES

Edad	No. Casos	Fenotipo A
40 - 50	24	2
51 - 60	16	1
61 - 70	12	2
71 - 80	5	1
81 - 90	3	2
<i>Total</i>	<i>60</i>	<i>8</i>

Nótese que en 40 pacientes menores de 60 años sólo hubo tres casos de fenotipo anormal (7.7 o/o), mientras que en sólo 20 casos mayores de 60 años hubo cinco casos con fenotipo anormal (25 o/o).

GRAFICA No. 2

RELACION PORCENTUAL DEL FENOTIPO EN PACIENTES
SIN INFARTO DEL MIOCARDIO

GRAFICA No. 3

*RELACION PORCENTUAL DEL FENOTIPO EN PACIENTES
SIN INFARTO DEL MIOCARDIO*

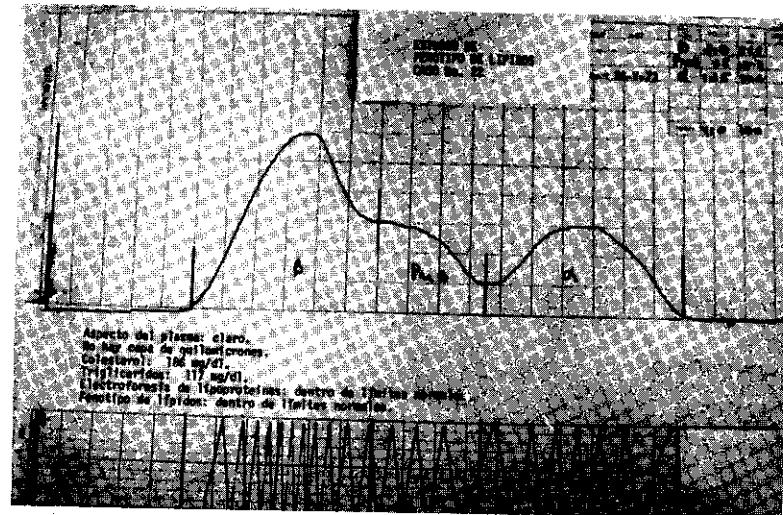
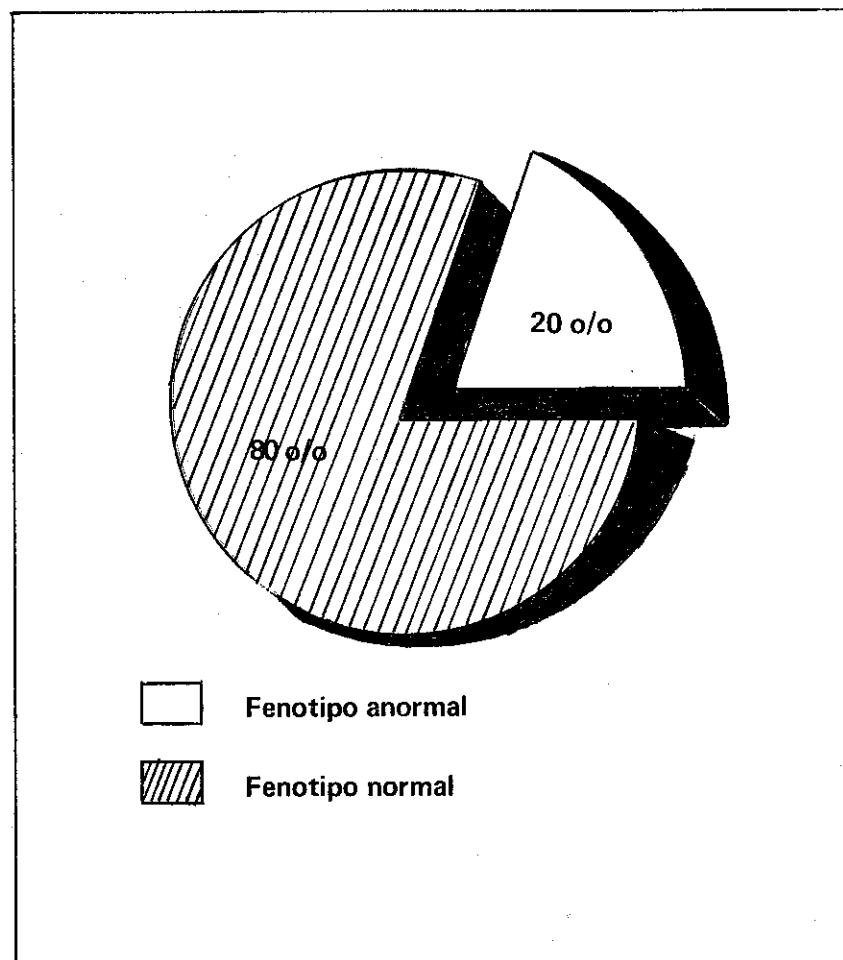


Foto No. 1
Trazo Electroforético Normal

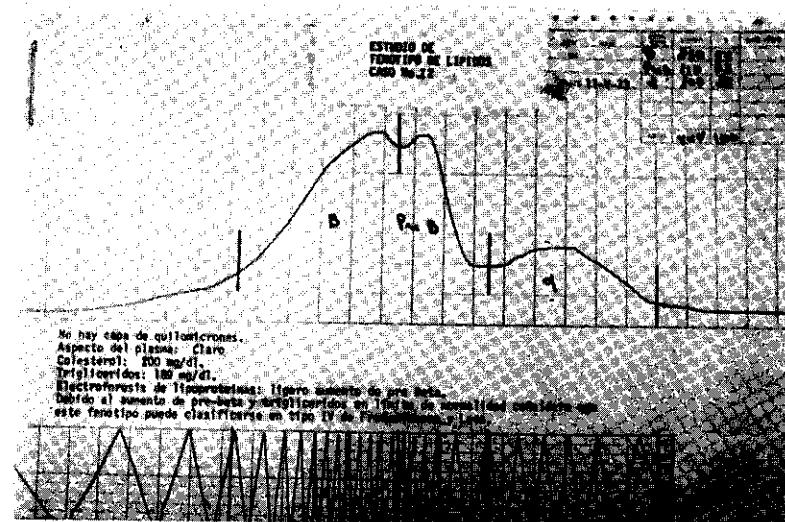


Foto No. 2
Trazo Electroforético Característico de
Fenotipo tipo IV

APLICACION DEL χ^2

	Fenotipo Anormal	Fenotipo Normal	Total
Grupo sin infarto	2	28	30
Grupo con infarto	6	24	30
Total	8	52	60

	Fenotipo Anormal	Fenotipo Normal	Total
Grupo observado	Grupo calculado	Grupo observado	Grupo calculado
G.S.I. x 2	4	28	26
G.C.I. xx 6	4	24	26
Total	8	52	52
			60

x Grupo sin infarto
xx Grupo con infarto

$$\chi^2 = \frac{(O-C)^2}{C}$$

$$\chi^2 = 2.30$$

$$P \text{ entre } 0.083 \text{ y } 0.157$$

VII. DISCUSION

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más importantes de mortalidad en muchas regiones del mundo; en Costa Rica ocupa el primer lugar, en Nicaragua el tercero, en Panamá el sexto; de El Salvador, Guatemala y Honduras no se tiene información estadística. Esto coloca a las enfermedades del corazón y aparato circulatorio en el cuarto lugar entre las diez primeras causas de mortalidad de Centroamérica (12). Dentro del grupo de enfermedades cardiovasculares, la enfermedad coronaria es responsable del 80 o/o de las muertes.

En Guatemala, la desnutrición y la tuberculosis ocupan un lugar más importante, sin embargo siendo éste un país en desarrollo, es posible que en el futuro la incidencia de enfermedad coronaria aumente. De ser así, el estudio del fenotipo lípido es útil en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares; también contributorio en el diagnóstico de otras patologías como hipotiroidismo, abetalipoproteinemia, trastornos hepáticos, enfermedad de Tangier, etc. Debe ser más extensamente utilizado especialmente desde el punto de vista epidemiológico para lo cual es de valiosa utilidad (2, 3, 8, 9).

En el presente trabajo se encontró que el plasma turbio era más frecuente en los pacientes con infarto del miocardio y que se acompañaba de fenotipos anormales en un 37 o/o de los casos, mientras que el plasma claro, más frecuente en los pacientes sin infarto, sólo se acompañó de fenotipos anormales en un 6 o/o de los casos.

El colesterol se encontró elevado o dentro de límites normales altos en el 71 o/o de los casos de fenotipos anormales y en el 48.3 o/o de fenotipos normales.

Los valores promedio de colesterol y triglicéridos del grupo testigo fueron más altos que los del grupo con infarto del miocardio. Creemos que esta diferencia se debe a que los miembros del grupo control fueron seleccionados de un hospital privado, lo que supone un status socioeconómico más elevado que el del grupo de pacientes con infarto del miocardio tomados de hospitales estatales. Como en Guatemala; la proteína animal, las grasas saturadas y los derivados lácteos son alimentos caros, es posible que el consumo de este tipo de nutrientes haya sido más alto en el grupo de pacientes seleccionados del hospital privado. Esto

ofrecería una explicación satisfactoria en la interpretación de los valores altos de colesterol y triglicéridos séricos en los pacientes de este grupo. De el análisis anterior podemos inferir que la elevación de los lípidos séricos guarda relación directa con el tipo de dieta.

En el grupo con infarto del miocardio se encontraron tres casos con curva de tolerancia a la glucosa anormal, en estos pacientes el resto de sus estudios estuvieron dentro de límites normales por lo que su fenotipo fue clasificado normal.

El examen clínico del grupo de pacientes con infarto en busca de xantomatosis fue negativo, encontrando únicamente síntomas y signos de insuficiencia cardiaca en más de las 2/3 partes de los casos. Este hallazgo refleja el alto índice de morbilidad de las enfermedades cardiovasculares.

Nuestros resultados permiten concluir al igual que en el estudio de Patterson y col. (13) realizado en Londres, primero; en que no todos los sobrevivientes de infarto del miocardio tienen anomalías en los lípidos séricos y segundo que la frecuencia de fenotipos anormales es mayor en pacientes con infarto del miocardio que en el grupo control. Estos autores encontraron frecuentes anomalías del tipo II, mientras que en nuestro estudio no se encontró ningún caso de fenotipo II, pero sí una frecuencia elevada del fenotipo IV.

Tratamientos equivocados por el desconocimiento de la clasificación de Fredrickson y Lees son frecuentes, así vemos como algunos clínicos ante una anomalía de los lípidos séricos tienden a dirigir su conducta terapéutica hacia una dieta pobre en grasas saturadas asociada a un medicamento encargado de disminuir el colesterol sanguíneo. Es aquí en donde la clasificación es sumamente útil pues nos hace ver que la etiología, de cada fenotipo es distinta así como su fisiopatología, enseñando —nos que de acuerdo al tipo de fenotipo debe ser la conducta terapéutica (ver la parte correspondiente al tratamiento).

Para terminar, queremos hacer énfasis en la importancia clínica de analizar las anomalías de los lípidos séricos en función del fenotipo de lípidos utilizando la clasificación de Fredrickson y Lees.

Como discutido anteriormente, este enfoque de las anomalías del metabolismo de lípidos es el único que permite una correlación racional entre los hallazgos de laboratorio y sus implicaciones clínicas.

La práctica tradicional de pretender corregir hipercolesterolemia asociada a enfermedad cardiovascular con una dieta baja en grasas y el uso de medicamentos que disminuyen el colesterol sérico, es inadecuada e inefectiva sino se toma en consideración las características particulares del fenotipo lípido del paciente. Específicamente pacientes hipercolesterolémicos de los tipos III, IV y V no se benefician sólo con una dieta pobre en grasas saturadas y el uso de hipocolesterolémicos si no se instituye como base fundamental del programa terapéutico la restricción específica de carbohidratos.

En conclusión el uso del fenotipo lípido y de la clasificación de Fredrickson y Lees es el único recurso clínico que permite a la vez: un diagnóstico etiológico, terapéutico y preventivo de enfermedad cardiovascular.

VIII. CONCLUSIONES

1. *El estudio de fenotipo de lípidos es un procedimiento de laboratorio confiable para descubrir anormalidades de las grasas séricas.*
2. *El fenotipo de lípidos proporciona datos del metabolismo anormal de las grasas en relación con el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedad arteriosclerótica, especialmente coronaria.*
3. *Proponemos que a los pacientes con infarto del miocardio se les practique una determinación de fenotipo de lípidos por lo menos una vez al año, y que personas mayores de 40 años sin infarto, deben evaluar sus grasas séricas por lo menos cada cinco años.*
4. *Las alteraciones en los lípidos séricos de pacientes guatemaltecos, parecen ser similares a las de pacientes de otras nacionalidades.*
5. *Hubo mayor anormalidad de lípidos séricos en pacientes con infarto del miocardio que en el grupo testigo.*

6. *Los fenotipos anormales fueron más frecuentes después de los 60 años.*
7. *El grupo IV de la clasificación de Fredrickson y Lees fue el más frecuentemente encontrado.*
8. *Todos los pacientes con plasma turbio deben evaluar su fenotipo de lípidos dada su alta relación con el infarto del miocardio.*
9. *La anormalidad del fenotipo en pacientes con infarto del miocardio fue mayor en hombres (4 casos), que en mujeres (2 casos).*

IX. B I B L I O G R A F I A

1. Beeson, P.B. y McDermott, W. Eds. *Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb. Versión española de A. Folch.* 12a. ed. México, Ed. Interamericana, 1968. pp. 645-669.
2. Castelli W.P. et al. *Lipid studies for assessing the risk of cardiovascular disease and hyperlipidemia. Human Pathology.* 2:153-64, Mar. 1971.
3. Connor, W.E. et al. *The interrelated effects of dietary cholesterol and fat upon human serum lipid levels. J. Clin. Invest.* 43: 1961, 1964.
4. Fredrickson, D.S. et al. *Fat transport and lipoproteins and integrated approach to mechanisms and disorders. New. Eng. J. Med.* 273:80, Feb. 1967.
5. Goth, A. *Farmacología Médica. Versión española de A. Folch.* 4a. ed. México, Ed. Interamericana, 1968, p. 431.
6. Guatemala. Hospital Roosevelt, *Archivos clínicos; 1965-1970.*
7. Harland, W. R. et al. *Hereditary tendinous an tuberous xanthomatosis without hyperlipidemia. New. Eng. J. Med.* 278:416-22, Feb. 1967.
8. Kannel, W. E. et al. *Serum lipid precursors of coronary heart disease. Human Pathology.* 2: 129-49, Mar. 1971.
9. Key, A. *Diet and the epidemiology of coronary heart disease. JAMA.* 164:1912, Jul 1957.
10. Leo, F.C. et al. *The serum lipoproteins. Lab. Synop.* 2:51-5, Marc. 1967.
11. Mendez, J. and Tejada, C. *Relationship between serum lipids and aortic atherosclerotic lesions in sudden accidental deaths in Guatemala city. Am. J. Clin. Nutr.* 2(10): 1113-17, Oct. 1967.
12. ODECA, San Salvador, El Salvador. *Anuario Centroamericano de estadísticas de salud de 1971.* 1972, pp. 27-35.

13. Patterson, D. et al. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first degree relatives. *Lancet*. 1:393-9, 19 Feb. 1972.
14. Robbins, S. *Tratado de Patología. Versión española de H. Vela Treviño.* 3a. Ed. México, Ed. Interamericana, 1968. pp. 463-468.
15. Soto A., Arturo. X2. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. 5 p. s.f.* (mimeografeado).
16. Tedeschi, L.G. et al. Fat particles in plasma the macroglobule. *Human Pathology*. 2:165-71, Mar. 1971.

Va. Bo.

Ruth Ramírez de Amaya
Bibliotecaria.

* Sin fecha.

Br. Jesús Rolando Sánchez Cabrera

Dr. Rodolfo Lorenzana
Asesor

Dr. Carlos Vassaux Ch.
Revisor

Dr. José Quiñónez Amado
Director de Fase III

Dr. Carlos Alberto Bernhard R.
Secretario

Va. Bo.

Dr. César Augusto Vargas M.
Decano