



A PROPOSITO DEL COLESTEROL, LOS TRIGLICERIDOS, OTROS FACTORES Y LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA



PRIMERA PARTE: EL COLESTEROL

INTRODUCCIÓN:

El colesterol es una de las estrellas del laboratorio de análisis clínicos. Su papel en la formación de la placa arteriosclerótica, responsable del síndrome coronario agudo, ha tenido un efecto extraordinario en la consideración de la enfermedad coronaria, muy por encima de otros factores de riesgo.

ESTRUCTURA Y ORIGEN:

El colesterol es un lípido esteroide, formado por una molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno (o esterano), constituida por cuatro carbo ciclos denominados A, B, C y D

Los organismos mamíferos obtienen colesterol a través de dos vías:

- Vía exógena o absorción de colesterol contenido en los alimentos. El colesterol se encuentra exclusivamente en los alimentos de origen animal, mayoritariamente la yema de huevo, hígado, lácteos, y carnes rojas.
- Vía endógena o síntesis de novo. Es la síntesis de colesterol en las células animales a partir de su precursor, el acetato, en su forma activada acetil-coenzima A.

FUNCIONES DEL COLESTEROL:

El colesterol es una molécula imprescindible para el organismo, participa en funciones esenciales para la vida, como son:

- Formando parte de la membranas celulares, especialmente las membranas plasmáticas y citoplasmáticas.
- En la composición química de numerosos componentes bioquímicos, como molécula precursora de hormonas (sexuales, corticoides), vitaminas (Vitamina D) y sales biliares.



COLESTEROL “BUENO” Y COLESTEROL “MALO”:

La sangre transporta el colesterol desde el intestino o el hígado hasta los órganos que lo necesitan. Para hacer más fácil su transporte en la sangre se une a unas partículas llamadas lipoproteínas: lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL).

El colesterol LDL (cLDL) es el denominado “malo” ya que su exceso hace que se deposite en la pared de las arterias formando placas arterioscleróticas o ateromas que son una de las causas de la enfermedad coronaria. El colesterol HDL (cHDL) es el “bueno” ya que transporta el colesterol en exceso al hígado para su destrucción, por lo que tiene un efecto “protector”

COLESTEROL Y LABORATORIO:

Como ya hemos dicho, el colesterol es una de las determinaciones de oro (*Gold Standard*) del laboratorio, y sin embargo los valores de referencia indicados en los informes del laboratorio siguen ofreciendo una extraordinaria diversificación. Además no siempre las técnicas utilizadas por los laboratorios en su determinación aseguran su fiabilidad analítica.

Debido a la variabilidad biológica es conveniente extremar las precauciones preanalíticas en las determinaciones de lípidos en general, y el colesterol en particular, fundamentalmente la de 10-12 horas de ayuno previo y, en su caso, realizar dos determinaciones separadas entre sí por una semana.

Los valores clásicos del colesterol total, como marcador de la enfermedad cardiovascular, han perdido relevancia desde que la medición del cHDL y cLDL han alcanzado niveles de fiabilidad suficientes.

VALORES DE REFERENCIA	Nivel deseable	Inferior a 200 mg/dL
	Nivel límite	200-239 mg/dL
COLESTEROL TOTAL	Nivel alto	Superior a 240 mg/dL

RECOMENDACIONES DE LA NCEP:

La aparición de diferentes guías clínicas ha supuesto una innegable ayuda para la práctica de la medicina clínica y un desafío para los laboratorios al tener que adaptarse a los contenidos de las mismas. Un ejemplo de estas guías son precisamente las dirigidas a la prevención y control de las elevaciones del colesterol en los adultos y disminuir el riesgo cardiovascular.

En 1988 el *Nacional Cholesterol Education Program* (NCEP) de Estados Unidos publicó un primer documento, el ATPI, en el que se señalaba la búsqueda de elevaciones del colesterol con un enfoque dirigido esencialmente a la prevención en aquellos individuos sin síntomas de enfermedad. Se basaba en los denominados factores de riesgo mayores (FR): hipertensión, tabaco, diabetes, colesterol HDL (el “bueno”) bajo,

historia familiar positiva para infartos precoces, edad y sexo. El documento tomaba en consideración junto a estos riesgos, los valores de cLDL (el “malo”) y catalogaba como de riesgo elevado a los individuos que tenían un cLDL superior a 160 mg/dL, sin factores de riesgo (FR) asociados o con uno como máximo. Por otra parte también asignaba este mismo nivel alto de riesgo a los individuos que tenían una cifra de cLDL superior a 130 mg/dL si concurrían en ellos dos o más factores de riesgo (FR). Este documento fue acompañado por el emitido por un grupo de expertos de laboratorio (*Laboratory Standardization Panel*) en el que entre otras cosas solicitaba: “Mejorar la precisión y exactitud de la medición de la concentración de colesterol dentro del contexto de prevención cardiovascular”.

En 1993 se publica un segundo documento ATPII, en el que se refuerza el papel de las bajas concentraciones de cHDL inferiores a 40 mg/dL, como un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, frente al efecto protector que ejercían contra la enfermedad concentraciones de cHDL superiores a 60 mg/dL. En este trabajo también se recomienda por primera vez como “deseable” la cifra de cLDL inferior a 100 mg/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

El *Nacional Cholesterol Education Program* (NCEP) en 2001 publicó una tercera guía denominada ATPIII en las que se introducían valores recomendados de colesterol en función de diversos factores de riesgo:



FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS

Son factores de riesgo, que aumentan la posibilidad de padecer enfermedad coronaria:

- Edad, en el hombre más de 45 años y en la mujer más de 55 años.
- Historia familiar de enfermedad coronaria (infarto de miocardio o muerte súbita antes de los 55 años en un varón familiar en primer grado o antes de los 65 años en una mujer familiar en primer grado)
- Ser fumador
- La hipertensión arterial (superior a 140 mmHg de máxima y 90 mm Hg de mínima) o en tratamiento con hipotensores.
- Colesterol HDL inferior a 40 mg/dL.

Son factores que disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria:

- Colesterol HDL superior a 60 mg/dL.

CATEGORIAS DE RIESGO

En las recomendaciones citadas (ATPIII) se establecen diferentes categorías de riesgo y, en función de ellas, objetivos recomendables para el colesterol LDL, con el fin de disminuir el riesgo coronario. A partir de los valores de LDL, se debería incidir en cambios en el estilo de vida y/o considerar el tratamiento con fármacos.

- **Pacientes de muy alto riesgo:** Se definen a los pacientes sintomáticos, con enfermedad coronaria manifiesta o síndrome metabólico (véase más adelante).
- **Pacientes de alto riesgo.** Se definen con el término “riesgo equivalente a enfermedad coronaria”. En este grupo se encuentran los pacientes diabéticos o con enfermedad coronaria previa. También los individuos que, de acuerdo con el programa de cálculo de riesgo del ATPIII, se encuentran en el grupo con probabilidad superior o igual al 20 % de padecer enfermedad coronaria en los próximos 10 años.
- **Pacientes de riesgo moderado:** Se definen así aquellos pacientes con un riesgo inferior al 20 % de sufrir a 10 años vista de enfermedad coronaria acuerdo con los cálculos ATPIII, o bien que presentan dos o más factores de riesgo.
- **Pacientes de riesgo bajo:** Se definen de esta manera a aquellos pacientes con un riesgo inferior al 10 % de presentar enfermedad coronaria en los próximos 10 años de acuerdo con los cálculos ATPIII, o bien con un solo factor de riesgo.

En función de estos grupos de riesgo se consideran indicados los valores de

CATEGORIA DE RIESGO	LDL ACONSEJADO
RIESGO MUY ALTO	INFERIOR A 70 mg/dL
RIESGO ALTO	INFERIOR A 100 mg/dL
RIESGO MODERADO	INFERIOR A 130 mg/dL
RIESGO BAJO	INFERIOR A 160 mg/dL

En las recomendaciones del documento ATPIII, propone que los laboratorios informen de los cuatro objetivos para el colesterol LDL. No es necesario que los laboratorios realicen el cálculo de riesgo, sino únicamente indicar que si el individuo es de muy alto, alto, medio o bajo riesgo le corresponden unos valores deseables de < 70, < 100, <130 y < 160 mg/dL respectivamente.



SEGUNDA PARTE: LOS TRIGLICÉRIDOS:

INTRODUCCIÓN:

Otro valor estrella en el laboratorio clínico son los triglicéridos. Especialmente frecuente es la hipertrigliceridemia o aumento de la concentración de los triglicéridos en la sangre. Pero, ¿qué son los triglicéridos?

Los triglicéridos son grasas neutras, un tipo de lípidos, constituidas por un alcohol, el glicerol, unido a 3 moléculas de ácidos grasos. Se sintetizan fundamentalmente en el

intestino a partir de los productos resultantes de la grasa aportada en la dieta. También pueden sintetizarse en el hígado.

Los triglicéridos son la principal reserva energética de los organismos animales en forma de grasas (en el reino vegetal como aceites) y también forman parte del tejido adiposo, por lo que constituyen un elemento esencial en el aislamiento térmico.

TRIGLICÉRIDOS Y FACTOR DE RIESGO CORONARIO:

Aunque la hipertrigliceridemia se asocia con frecuencia a la enfermedad coronaria aguda por su correlación con el aumento en sangre del colesterol LDL en sangre, no es en sí mismo un factor de riesgo. Sí lo es cuando forma parte del denominado “Síndrome Metabólico” (véase más adelante). Aparte de la enfermedad coronaria, cifras altas de triglicéridos pueden en su caso provocar otro tipo de trastornos clínicos.

La “normalidad” en la concentración de triglicéridos también ha evolucionado significativamente en las sucesivas recomendaciones de la NCEP, que en su documento ATP III sitúa la línea de corte en 150 mg/dL, considerando los 200 mg/dL como cifra “normal-alta”. No obstante debe considerarse que los triglicéridos tienen una gran variabilidad biológica (alrededor del 22,4%) , por lo que sus valores deben ser siempre verificados en dos determinaciones sucesivas.



TERCERA PARTE: EL SÍNDROME METABÓLICO Y FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

SÍNDROME METABÓLICO:

La combinación de hipertrigliceridemia con un aumento significativo de la circunferencia de la cintura, es el mejor marcador para el denominado “Síndrome Metabólico”.

El “Síndrome Metabólico” no es en sí mismo una enfermedad, sino que engloba una serie de patologías que hacen acreedor al paciente que los presenta de un altísimo riesgo de padecer enfermedad coronaria. Su causa se desconoce. Su fisiología es extremadamente compleja y sólo ha sido dilucidada una parte de ella. La mayoría de los pacientes tienen una edad considerablemente mayor, son obesos, sedentarios y tiene cierto grado de resistencia a la insulina. Los factores más importantes son.

- Edad
- Factores genéticos
- Estilo de vida, por ejemplo, poca actividad física e ingesta excesiva de calorías.

Los criterios para definir el Síndrome Metabólico de acuerdo con la *American Heart Association (AHA)* en 2005 son:

- Obesidad abdominal (perímetro cintura)
 - o Hombres: >102 cm.
 - o Mujeres: >88 cm.
- Triglicéridos:
 - o Hombres: ≥ 150 mg/dL
 - o Mujeres: ≥ 150 mg/dL
 - o Pacientes en tratamiento farmacológico por hipertrigliceridemia
- cHDL :
 - o Hombres: <40 mg/dL
 - o Mujeres: <50 mg/dL
- Presión arterial:
 - o Hombres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg
 - o Mujeres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg
 - o Pacientes en tratamiento farmacológico por hipertensión
- Nivel de glucosa en ayunas:
 - o Hombres: ≥ 100 mg/dL
 - o Mujeres: ≥ 100 mg/dL
 - o Pacientes en tratamiento farmacológico por hiperglucemia

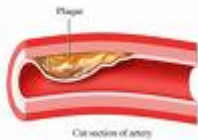
Para el tratamiento del Síndrome Metabólico se precisa una modificación del estilo de vida (reducción del peso corporal) y, en su caso, la medicación pertinente.

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES:

Han surgido en el campo del laboratorio nuevas determinaciones analíticas que permiten añadir factores de riesgo para la enfermedad coronaria:

- Proteína C Reactiva Ultrasensible
- Lipoproteína a (Lpa)
- Homocisteína
- Factores genéticos
- Dímero D
- Lp-PLA2

De entre ellos, la PCR ultrasensible ha sido la que mayor interés ha demostrado como marcador de la inflamación, aunque la Lpa y la homocisteína van asumiendo también un papel relevante.



MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN: PCR ULTRASENSIBLE

El proceso inflamatorio juega un importante papel en la patogénesis de la arteriosclerosis y participa en algunos de los estadios del desarrollo de la placa de ateroma: desde el reclutamiento de leucocitos hasta su inestabilización. De hecho, está demostrado que determinados marcadores de la inflamación son predictivos de un alto riesgo de ruptura de la placa. De entre todos los marcadores de la inflamación, la PCR ultrasensible (en inglés *hsPCR*) es la que ha demostrado ser mejor predictor de la enfermedad cardiovascular.

La PCR es una proteína de fase aguda que se expresa fundamentalmente en el hígado pero también en las células musculares lisas de las arterias coronarias humanas, y en especial en vasos alterados o enfermos.

La PCR es sensible para la predicción de riesgo cardiovascular (Infarto agudo de miocardio, AVC, enfermedad arterial periférica, muerte súbita), incluso en individuos aparentemente sanos, e independientemente del resto de factores de riesgo. Debe tenerse en cuenta que los niveles de PCR ultrasensible pueden elevarse durante la respuesta general, no específica, a una infección y en condiciones inflamatorias no infecciosas como la artritis reumatoide. En diversos estudios, la concentración de PCR ultrasensible ha demostrado añadir valor predictivo al de la concentración de cLDL (sin correlacionarse con la misma) a todos los niveles: individuos con concentraciones elevadas de PCR y bajas de cLDL se encuentran al mismo nivel que los que presentan cLDL aumentados y PCR bajas.

Como hemos visto los aumentos de PCR pueden no ser específicos, por lo que no deberían ser interpretados sin una historia clínica completa.

La *American Heart Association* (AHA) y *Centers for Disease Control* (CDC) han lanzado guías clínicas que sugieren la estratificación del riesgo atribuible a este marcador en diferentes niveles, de acuerdo con su concentración en sangre:

	PACIENTES EN	CUANDO LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA ES
-	RIESGO ALTO:	SUPERIOR A 3 MG/L
-	RIESGO MODERADO:	ENTRE 1 Y 3 MG/DL
-	DESEABLE:	INFERIOR A 1 MG/L

Las organizaciones mencionadas, recomiendan que la determinación de PCR ultrasensible se realice a discreción del médico, como parte de la evaluación del riesgo global y en ningún caso como sustitución del perfil lipídico (cLDL, cHDL y triglicéridos).

LIPOPROTEÍNA A (Lpa)

Su papel fisiológico es desconocido. Es de remarcar que su estructura y composición guardan relación con las lipoproteínas LDL, de tal modo que incluso ha llegado a ser considerada una variante genética de dichas lipoproteínas. Su característica más llamativa es que su concentración en plasma está determinada genéticamente y no se altera con las modificaciones de la dieta. Esto conlleva a presuponer que cada

persona tendrá unos valores relativamente similares durante toda su vida y la hace especialmente interesante como parte del estudio de riesgo familiar del paciente.

HOMOCISTEÍNA

Es un aminoácido cuya elevación provoca alteraciones y lesiones en las paredes de los vasos sanguíneos. Además su presencia favorece la formación de tromboembolismos. Es fácil concluir que altas concentraciones de homocisteína son también un factor de riesgo. Afortunadamente, un tratamiento a base de vitamina B12 y ácido fólico disminuyen de manera fehaciente los niveles plasmáticos de este factor.



EPILOGO

Es el médico clínico y en su caso el especialista, el que debe a través de la exploración clínica, identificar los factores de riesgo, y en su función solicitar las analíticas pertinentes, interpretarlas y realizar el correspondiente diagnóstico clínico. Así mismo es él exclusivamente el que debe marcar las pautas de tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Ésta es la única garantía de éxito en la prevención de la enfermedad coronaria.

El papel del laboratorio clínico es por tanto, como siempre, establecer los procedimientos necesarios, tanto preanalíticos, analíticos como postanalíticos para asegurar que sus niveles de precisión y exactitud están dentro de las especificaciones internacionales vigentes y asegurar así la utilidad clínica de sus resultados.