

Etiopatogenia de la hipercolesterolemia en la anorexia nerviosa (a propósito de un caso clínico)

Etiopathogenesis of hypercholesterolemia in anorexia nervosa (about a case)

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María E. Pérez Torre²

¹Médica pediatra. Experta en lípidos (SAL). Directora Grupo Dislipidemias Buenos Aires. Integrante Grupo Pediátrico, Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

²Médica pediatra. Experta en lípidos (SAL). Coordinadora Grupo Dislipidemias Buenos Aires. Integrante Grupo Pediátrico, Sociedad Argentina de Lípidos, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno que se caracteriza por una conducta alimentaria alterada, con comportamientos tendientes a controlar el peso. La consecuencia es la pérdida de grasa corporal significativa, y frecuentes complicaciones metabólicas asociadas.¹ Se han reportado niveles elevados de colesterol total (CT), con una frecuencia que varía entre 37% y 76%.² El objetivo de este trabajo es analizar los mecanismos etiopatogénicos que dan origen a la hipercolesterolemia.

CASO CLÍNICO

Se presenta una niña de 12 años con diagnóstico de AN y perfil lipídico normal antes del inicio de la enfermedad. La paciente bajó 12.5 kg en 5 meses, y alcanzó un índice de masa corporal (IMC) de 17.6 kg/m².

Presentó: CT 282 mg/dl, LDLc 204 mg/dl, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) 67 mg/dl, triglicéridos (TG) 106 mg/dl, glucemia 77 mg/dl, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y T4 en rangos normales. Cortisol matinal 32 µg/dl (valor normal [VN]: < 25), T3 0.7 nmol/l (VN: 0.9 a 2.8) y vitamina D 11 ng/ml. En un análisis

de laboratorio realizado 10 meses antes, registraba valores de CT 189 mg/dl, LDLc 128 mg/dl, HDLc 76 mg/dl y TG 78 mg/dl, sin antecedentes familiares de hipercolesterolemia ni de enfermedad coronaria prematura.

Luego de realizar 12 meses de tratamiento específico por trastorno de conducta alimentaria en un centro especializado coordinado por un psiquiatra infantil, alcanzó un IMC de 20.3 kg/m², con normalización del CT (197 mg/dl) y del LDLc (113 mg/dl).

DISCUSIÓN

La niña fue derivada por su pediatra de cabecera para realizar una consulta con un especialista en lípidos, por presentar CT elevado y LDLc por encima de los límites establecidos, para iniciar medicación específica en niños y adolescentes (LDLc > 190 mg/dl).³ La primera evaluación obliga a cuestionarnos si es necesario indicar medicación hipolipemiente. La respuesta nos impulsa a revisar la etiopatogenia para comprender los cambios metabólicos y diferenciar las dos etapas de la enfermedad. Se distingue un período inicial o agudo, y otro crítico o de profundización, en el que comienzan a agotarse los mecanismos adaptativos.

Correspondencia:

Dra. Silvina Cuartas. e-mail: doctoracuartas@gmail.com

Las autoras no declaran conflicto de interés.

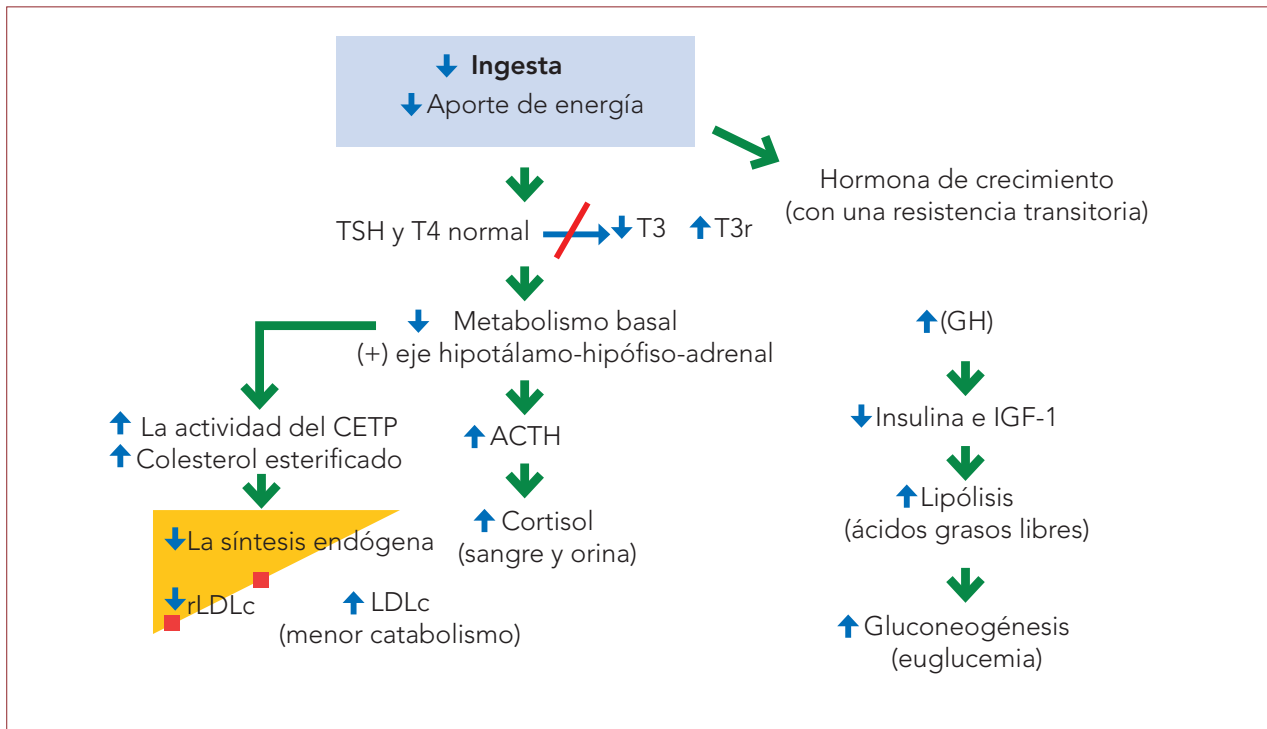


Figura 1. Al bajar la ingesta de grasas y colesterol aumenta la de la proteína de transferencia de éster de colesterol. GH, hormona de crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento insulínico-1; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T3, triiodotironina; T4, tiroxina; ACTH, adrenocorticotrofina; CETP, proteína de transferencia de éster de colesterol; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; rLDLc, receptor de LDLc. Elaboración propia, basada en datos de las referencias 2, 4, 5, 6 y 10.

La hipercolesterolemia se ha informado desde la década de 1960 en diferentes estudios; en 1965, Klinefelter la señaló como una alteración frecuente en pacientes con AN, y en 1968, Miettinen relacionó la pérdida de peso con la movilización de las reservas de colesterol desde los tejidos hacia el plasma. Posteriormente, en 1991, Sánchez-Muniz describió una prevalencia del 50% de hipercolesterolemia en la fase aguda de la enfermedad, con incremento de la apolipoproteína B.¹

La pérdida de peso autoinducida genera cambios significativos, con grave pérdida de grasa. El ayuno y la baja ingesta de carbohidratos provocan la elevación de los cuerpos cetónicos y de los ácidos grasos libres. El sistema neuroendocrino activa mecanismos tendientes a conservar energía, con aumento de los lípidos plasmáticos. Se incrementa la hormona del crecimiento, con una resistencia transitoria a esta hormona, lo que genera descenso del factor de crecimiento insulínico tipo 1 y de la insulina, para favorecer la lipólisis y la gluconeogénesis, que mantiene la euglucemia.^{2,4}

Una hipótesis sobre el origen de la hipercolesterolemia a expensas del LDLc, relaciona el aumento de la lipólisis con mayor flujo de colesterol periférico al hígado, e inhibe la síntesis de colesterol endógeno. Esto último genera una disminución de los receptores de LDLc, con menor captación de este e incremento de las concentraciones plasmáticas.^{5,6}

Entre los hallazgos de laboratorio más característicos, se observan niveles disminuidos de glucemia y TG con hipercolesterolemia, tal como se observó en esta niña. Los TG son la mayor fuente lipídica de los alimentos y la principal forma de almacenamiento de energía. El escaso tejido adiposo y la ausencia de consumo de comidas grasas podrían explicar los valores bajos de TG, como ocurre en este caso que se analiza.

El perfil tiroideo refleja niveles normales de TSH y T4, con T3 reducida y aumento de T3 inversa. La conversión de T4 en T3 disminuye como un mecanismo de protección para bajar el consumo de energía,⁴ razón por la cual no está indicada la

administración de hormona tiroidea.⁷ La reducción del metabolismo basal y del catabolismo origina la elevación del CT y del LDLc, que fuera informado por Winston y col.⁸ y por Barron y col.⁹, en 2012 y 2017, respectivamente. Ohwada y col. observaron un incremento de la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en 29 pacientes con AN, que posteriormente disminuyó con la recuperación del peso corporal, al igual que el colesterol, por lo que concluyeron que el metabolismo del colesterol se acelera en esta enfermedad.¹⁰ Cuando la ingesta de grasas y colesterol es baja, el aumento de la actividad de esta enzima serviría para incrementar la transferencia de ésteres de colesterol y permitir la incorporación del colesterol liberado por las células durante los ciclos de renovación y, de ese modo, preservar el colesterol endógeno⁵ (Figura 1).

Según lo antes mencionado, se produce hipotiroidismo funcional, con un estado hipometabólico que provoca la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, lo que genera hipercortisolemia,² tal como se observó en esta paciente, que registró un valor elevado de cortisol matinal. Se han descrito incrementos variables en los niveles por aumento de la adrenocorticotrofina (ACTH), con conservación del ritmo circadiano y elevación de los pulsos secretores y del cortisol libre en orina.⁴

No existe evidencia de mayor incidencia de cardiopatía isquémica en la AN, a pesar de la hipercortisolemia. Las complicaciones cardíacas más frecuentes son los trastornos del ritmo que se relacionan con alteraciones hidroelectrolíticas.⁸ Se ha documentado que el hipoestrogenismo es responsable de la amenorrea, la osteopenia y la elevación del cortisol y del colesterol.⁴

Durante el seguimiento, resulta contraproducente desde el punto de vista emocional o psicológico transmitir pautas restrictivas como la disminución de alimentos no recomendados, colesterol, grasas trans o saturadas, dado que este tipo de indicaciones no contempla el mecanismo fisiopatológico que origina la dislipidemia y puede contribuir a profundizar el trastorno. Esta niña presentó un nivel muy bajo de vitamina D (11 ng/ml) La hipovitaminosis D suele observarse con frecuencia en la AN, al igual que niveles deficitarios de zinc, antioxidantes y

ácidos grasos esenciales (principalmente omega 3). Dado que estos micronutrientes participan del metabolismo lipídico, es importante asegurar un aporte adecuado, ya sea a través de los alimentos o en forma suplementaria.

La hipercortisolemia corresponde a la primera fase de la enfermedad, en la que se produce el brusco descenso de peso, pero posteriormente, cuando el aporte muy bajo de energía, nitrógeno y aminoácidos se sostienen en el tiempo, cae la síntesis proteica y las lipoproteínas descienden, tal como ocurre en la desnutrición grave.⁴ Con la realimentación y el abordaje multidisciplinario, a medida que el peso se restablece se normalizan las hormonas tiroideas, mejora el perfil lipídico y disminuyen el CT y el LDLc.⁹

CONCLUSIONES

La hipercortisolemia en la AN es el resultado de mecanismos adaptativos complejos, vinculados con la grave pérdida de grasa corporal. Habitualmente, no requiere medicación específica, a pesar del registro de valores elevados. Considerar la etiopatogenia del trastorno y el tiempo de evolución resultan fundamentales para evaluar la dislipidemia, evitando las recomendaciones restrictivas y considerando la suplementación de micronutrientes implicados en el metabolismo lipídico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rigaud D, Tallonneau I, Vergès B. Hipercortisolemia en la anorexia nerviosa: frecuencia y cambios durante la realimentación. *Diabetes y Metabolismo* 35:57-63, 2009.
2. Morales López MJ. Anorexia nerviosa en población pediátrica. *Med Leg Costa Rica* 36(2):46-55, 2019.
3. Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre manejo de las dislipidemias en Pediatría. Comité de Nutrición. *Arch Argent Pediatr* 113(2):177-186, 2015.
4. Duarte J, Mendieta-Zerón H. Trastornos de la conducta alimentaria. *Problema de salud pública. Inteligencia Epidemiológica* 1:33-38, 2019.

5. Weinbrenner T, Züger M, Jacoby GE, Herpertz S, Liedtke R, Sudhop T, et al. Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa: a case-control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolaemia. *Br J Nutr* 91:959-969, 2004.
6. Jáuregui-Garrido B, Bolaños-Ríos P, Santiago-Fernández M.J, Jáuregui-Lobera I. Lipid profile and cardiovascular risk in anorexia nervosa: the effect of nutritional treatment. *Nutr Hosp* 27(3):908-913, 2012.
7. Gómez C, Palma Milla S, Miján de la Torre A, Rodríguez Ortega P, Matías Martín P, Loria Kohen V, et al . Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa. *Nutr Hosp* 35(1):11-48, 2018.
8. Winston AP. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem* 49:132-143, 2012.
9. Barron LJ, Barron RF, Johnson JCS, Wagner I, Ward CJB, Ward SRB, et al. A retrospective analysis of biochemical and haematological parameters in patients with eating disorders. *J Eat Disord* 5:32, 2017.
10. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. Etiology of hyper cholesterolaemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 39:598-601, 2006.