

GUÍA DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS. CÁTEDRA DE ANÁLISIS CLÍNICOS II

**Departamento de
Bioquímica Clínica
2022**

**María Susana Castillo Rascón
Ramón Augusto Sánchez
María Mercedes Formichela**

Colección: Cuadernos de Cátedra



**Facultad de Ciencias Exactas,
Químicas y Naturales**

Castillo Rascón, María Susana

Guía de lípidos y lipoproteínas : Cátedra de Análisis Clínicos II / María Susana Castillo Rascón ; Ramón Augusto Sánchez ; María Mercedes Formichela. - 3a ed. - Posadas : EDUNAM - Editorial Universitaria de la Universidad Nacional de Misiones, 2022.

Libro digital, PDF - (Cuadernos de cátedra)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-950-579-555-0

1. Lipoproteínas. 2. Metabolismo. 3. Lípidos. I. Sánchez, Ramón Augusto. II. Formichela, María Mercedes. III. Título.
CDD 612.397

Contenido

| | |
|---|-----|
| INTRODUCCION | 3 |
| METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS | 5 |
| CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPEMIAS | 30 |
| DISLIPIDEMIAS PRIMARIAS | 35 |
| HIPERLIPEMIAS SECUNDARIAS..... | 66 |
| LABORATORIO DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS..... | 99 |
| CUESTIONARIO INTEGRATORIO | 151 |

INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo occidental y, en particular, en nuestro país. Esta enfermedad comienza en las primeras etapas de la vida y su evolución es lenta y progresiva, existiendo múltiples factores condicionantes capaces de acelerar la aparición de sus manifestaciones clínicas.

Varios factores de riesgo han sido identificados como fuertemente asociados con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Entre los más tradicionales, se destacan el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la dislipemia, la presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, la obesidad, el sedentarismo, la diabetes y el estrés, entre otros.

Numerosos e importantes estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta con los niveles de colesterol plasmático. Por lo tanto, el diagnóstico precoz de las dislipemias y su clasificación certera permite implementar estrategias de prevención y/o tratamiento adecuadas a cada paciente. Cabe destacar que alrededor del 70% de las dislipemias detectadas son secundarias a otras patologías, siendo posible su corrección parcial o total a través del tratamiento de la enfermedad de base. Las restantes dislipemias serían de origen primario causadas por desórdenes genéticos que afectan a uno o más genes.

Los invitamos a conocer las patologías relacionadas con la alteración de las lipoproteínas, tanto primarias como secundarias. Para ello es fundamental el aprendizaje y entendimiento del metabolismo lipídico, sin el cual se dificultará la comprensión de estas entidades. Luego de esto, abordaremos el rol del laboratorio, donde los bioquímicos cumplimos un rol fundamental en la detección y seguimiento de los pacientes portadores de estas patologías. Por último, un cuestionario de auto evaluación a fin de repasar e integrar los conocimientos adquiridos.

Deseamos que este viaje a través de los Lípidos sea de tu agrado.

Los autores

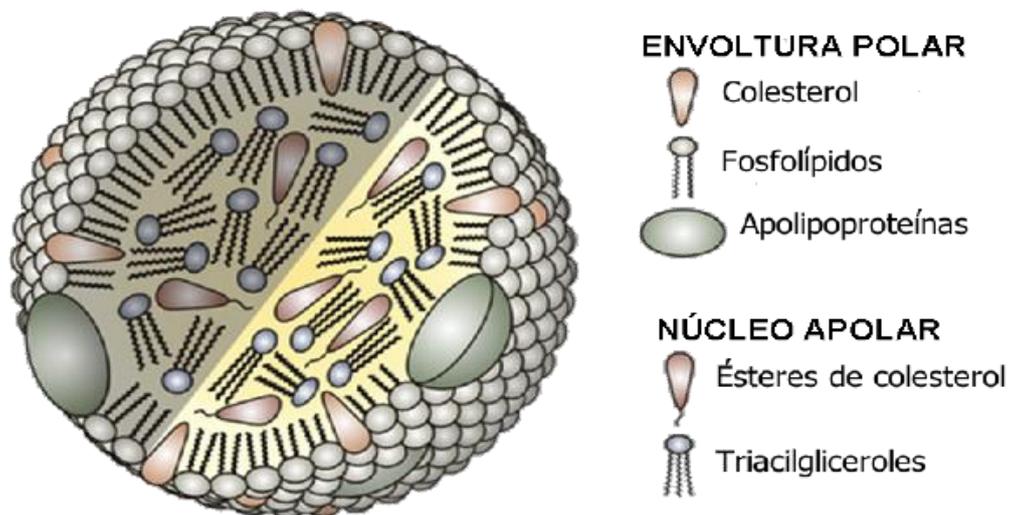
**METABOLISMO
DE
LIPIDOS
Y LIPOPROTEINAS**

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares constituidos principalmente por lípidos y proteínas. A través de este medio, los lípidos que son compuestos hidrófobos, logran ser vehiculizados a través del plasma acuoso.

La estructura de las lipoproteínas es globular, donde los lípidos no polares como el colesterol esterificado y los triglicéridos se ubican en la zona central y los lípidos polares como colesterol libre, fosfolípidos y ácidos grasos libres se ubican en la periferia, exponiendo sus grupos polares hacia el medio acuoso. Desde el punto de vista físico-químico, la estabilidad está garantizada por la presencia de proteínas específicas conocidas como apoproteínas.

Figura N° 1: Estructura de las lipoproteínas



Fuente: <https://biomodel.uah.es/model2/lip/lipoproteinas.htm>

Las lipoproteínas presentan grandes diferencias tanto en su composición química como en sus características físico-químicas, lo cual hace que la clasificación sea relativamente compleja. Se

pueden clasificar de acuerdo a su densidad hidratada, a su tamaño, a su composición en cuanto a los lípidos y apoproteínas y a su movilidad electroforética.

La clasificación más utilizada es la relacionada con la densidad a excepción del quilomicrón (Qm). Así tenemos VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), IDL (lipoproteína de densidad intermedia), LDL (lipoproteína de baja densidad) y HDL (lipoproteína de alta densidad). En general, cuanto mayor concentración lipídica menor es la densidad, mayor el tamaño y menor la movilidad electroforética. Como ejemplo, el Qm es el menos denso, el de mayor tamaño, con alta concentración en lípidos y escasa o nula movilidad electroforética.

Tabla N°1: Principales características de las lipoproteínas plasmáticas

| Lipoproteína | Densidad (gr/lt) | Movilidad | Tamaño (nm) | Lípido principal | Apoproteínas |
|--------------------|------------------|-----------------------|-------------|------------------------------|--|
| Quilomicrón | <0,95 | Origen | 100-1000 | Triglicéridos | B48, A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, E |
| VLDL | 0,95-1,006 | Pre Beta (Alfa2) | 30-100 | Triglicéridos | B ₁₀₀ , C-I, C-II, C-III, E |
| IDL | 1,006-1,019 | Beta | 25-30 | Triglicéridos/ Colesterol | B ₁₀₀ , E |
| LDL | 1,019-1,063 | Beta | 20 | Colesterol | B ₁₀₀ |
| HDL | 1,063-1,210 | Alfa (Alfa1) | 8-12 | Fosfolípidos/ Colesterol | A-I, A-II, A-III, A-IV, A-V, C-I, C-II, C-III, E |
| Lp(a) | 1,055-1,120 | Pre Beta ₁ | 25 | Colesterol | (a), B ₁₀₀ |

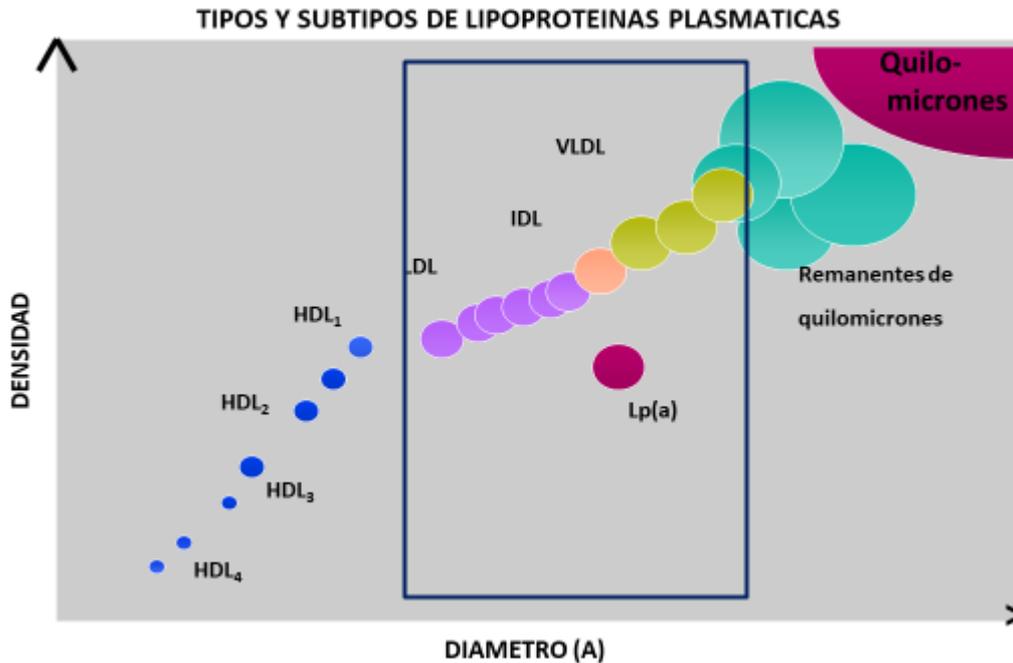
Fuente: elaboración propia

Todas las lipoproteínas transportan todos los lípidos en porcentajes variables de acuerdo a su función, pero todos transportan colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y diferente contenido de apoproteínas.

El tamaño de las lipoproteínas varía en el sentido inverso a la densidad. De esta manera, los quilomicrones constituyen las partículas más grandes y las HDL la más pequeñas. La electroforesis en geles reticulados, en los cuales el tamaño del poro disminuye a partir del sitio de siembra, permite separar las lipoproteínas de acuerdo al tamaño de las partículas y de su carga eléctrica. De manera similar el aislamiento de las distintas sub fracciones lipoproteicas requieren en general de geles de poliacrilamida en gradiente de concentración

Cada una de las familias de lipoproteínas son heterogéneas y se componen de diferentes sub fracciones que surgen por diferencias en su composición y en tamaño, cumpliendo diferentes roles en su capacidad aterogénica. Las lipoproteínas principalmente relacionadas con el rol aterogénico son los remanentes de Qm, remanentes de VLDL, la IDL y todas las sub fracciones de LDL y Lp(a).

Figura N° 2: Tipos y subtipos de lipoproteínas plasmáticas



Fuente: elaborado por el Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Universidad Nacional de Buenos Aires

Apolipoproteínas

Las apolipoproteínas son diferentes polipéptidos específicos que determinan la identidad y el destino metabólico de las lipoproteínas. Son estructuras de hélices anfipáticas y se denominan mediante letras o números romanos para identificar polipéptidos no idénticos y números arábigos para identificar formas polimórficas del mismo polipéptido. Tienen función estructural y otras intercambiables, por ejemplo, las solubles son casi todas intercambiables entre las lipoproteínas. Se comprobó que tienen una participación muy activa en el metabolismo de las lipoproteínas

La *ApoB100* contiene 4536 aminoácidos, es la apoproteína más grande secretada por el hígado. Integra la VLDL que luego va a ser transferida a la IDL y luego a la LDL. Es una de las apoproteínas

más hidrófoba e insoluble; se dispone alrededor de las lipoproteínas, permitiendo la exposición en la superficie de los grupos más polares. En el hígado se sintetiza ApoB100 y en el intestino ApoB48.

Cada partícula de lipoproteína tiene una sola molécula de ApoB100. Esto es muy importante a la hora de evaluar el riesgo aterosclerótico, entender el metabolismo lipoproteico y poder interpretar los resultados del laboratorio. Esta apoproteína es imprescindible para la unión con el receptor de LDL a través de un dominio específico denominado Receptor Binding Domain. La ApoB48 perdió esa zona específica de unión con el receptor lo que impide que el Qm pueda unirse al receptor para LDL.

Ambas apoproteínas, tanto la ApoB48 como la ApoB100, están codificadas por el mismo gen. En intestino, aparece en el ARN mensajero un codón stop a consecuencia de un splicing alternativo, lo que determina que se sintetice solamente el 48% de la proteína, mientras que en el hígado se sintetiza el 100% de la misma.

La *ApoAI* es la proteína característica de las HDL y en su forma madura posee 243 aminoácidos. Esta apoproteína interactúa con los fosfolípidos permitiendo que la lipoproteína adopte diferentes formas, desde las discoidales nacientes hasta las maduras esféricas. También ejerce acciones relevantes como la activación de la LCAT (Lecitin Colesterol Acil Transferasa), ligando de receptores y transportadores involucrados en el transporte reverso del colesterol. También se le atribuyen acciones anti-inflamatorias, constituyendo un indicador de fase aguda negativo.

Tabla N^o 2: Características de las apolipoproteínas

| Apolipoproteínas | Composición de Amino Ácidos | Peso Molecular | Función conocida |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---|
| Apo A.I | 243 aa. | 28.331 | Activa la LCAT |
| Apo A.II | 2 cadenas poli peptídicas de 77 aa. | 17.380 | Reducida participación en el metabolismo de lípidos |
| Apo A.IV | 376 aa. | 44.000 | Participa en el transporte reverso de colesterol |
| Apo B-48 | 2452 aa. | 240.00 | Secreción de quilomicrones |
| Apo B-100 | 4536 aa. | 513.00 | Se une al receptor LDL |
| Apo C-I | 57 aa. | 7000 | Activa la enzima LCAT |
| Apo C-II | 79 aa. | 8837 | Activa la Lipasa |
| Apo C-III | 79 aa. | 8751 | Inhibe la Lipasa |
| Apo E | 299 aa. | 34.145 | Desencadena la eliminación de VLDL residuales |

Fuente: elaboración propia

Enzimas

Entre las enzimas que intervienen en el metabolismo de los lípidos encontramos a la *Lipoprotein Lipasa (LPL)* con función de triglicérido hidrolasa. Esta enzima se encuentra unida al heparansulfato de las células de la pared endotelial de los capilares de los tejidos adiposo, muscular

esquelético y muscular cardíaco. Puede liberarse de esa unión no covalente a través de una inyección de heparina, por lo que puede medirse la actividad total de la enzima en plasma proveniente de distintos tejidos pos inyección de heparina. Los principales sustratos de la LPL son los Qm y las VLDL. Su actividad es estimulada por un cofactor, la Apo CII e inhibida por otro cofactor, la Apo CIII. Su síntesis es estimulada por la insulina a través de la activación de la transcripción y traducción del gen respectivo.

Otra enzima involucrada en el metabolismo lipídico es la *Lipasa Hepática (LH)*, la cual posee actividad de triglicérido hidrolasa y fosfolipasa. Se sintetiza exclusivamente en el hígado y al igual que la LPL se encuentra unida por uniones no covalentes al heparansulfato de las células endoteliales de los capilares hepáticos. Su síntesis esta estimulada por distintas hormonas como insulina, andrógenos y hormonas tiroideas e inhibida por estrógenos. Los principales sustratos de la LH son IDL, LDL mientras siga conservando triglicéridos y HDL principalmente por su actividad de fosfolipasa.

Una de las ultimas enzimas descritas es la *Lipasa Endotelial (LE)* con actividad exclusivamente de fosfolipasa AI y actúa principalmente en el catabolismo de las HDL y en menor actividad sobre las LDL. Se sintetiza a nivel de células endoteliales de los capilares de distintos órganos como hígado, riñón, pulmón y placenta, pero no a partir de musculo esquelético. Presenta una homología del 45% con la LPL y 40% con la LH. El rol fisiológico de esta enzima aún no se ha dilucidado, pero se cree que los ácidos grasos liberados en su actividad son utilizados como fuente de energía por los órganos donde se encuentra la misma. El control hormonal tampoco se conoce, si se sabe que en situaciones de hiperinsulinemia la actividad de esta enzima se incrementa.

La *Lecitin Colesterol Acil Transferasa (LCAT)* es una enzima que se moviliza en el plasma unida a las HDL y forma parte del complejo esterificante del colesterol. Es también de síntesis hepática,

el cofactor principal que estimula su actividad es la Apo AI y con mucha menor eficiencia Apo E y Apo AIV. Su función principal es la esterificación del colesterol libre circulante, donde un ácido graso de la posición 2 de la lecitina es transferido al colesterol libre para formar lisolecitina y colesterol esterificado, lo que favorece la maduración de las HDL. El colesterol libre de carácter polar se ubicaba en la superficie de las HDL, pero al esterificarse se vuelve apolar y se dirige al interior de la misma convirtiéndola en una partícula esférica madura.

En general estas enzimas provienen de un mismo gen ancestral y se han ido diferenciando evolutivamente. Las lipasas se sintetizan a nivel del endoplasma rugoso de las células endoteliales, luego pasan al aparato de Golgi como precursores inactivos, luego se activan y son secretados como dímeros a la superficie celular unidos a los brazos del heparansulfato. Estos brazos ligan a las LPL y esto facilita la unión a las lipoproteínas, principalmente Qm y VLDL, acercando a las lipoproteínas a sus correspondientes receptores celulares específicos.

Tabla N° 3: Características de las enzimas que intervienen en el metabolismo lipídico

| Enzima | Función | Origen | Cofactor, Activador | Sustrato |
|---|-------------------------------|---|--|-------------------------|
| Lipoproteín Lipasa (LPL) | TG hidrolasa | Tejido adiposo, muscular esquelético y cardíaco | Apo CII (+) Insulina (+ síntesis) Apo CIII (-) | Quilomicrón VLDL |
| Lipasa Hepática (LH) | TG hidrolasa Fosfolipasa | Hepático | Insulina (+) Andrógenos (+) Hnas Tiroideas(+) Estrógenos(-) | IDL LDL HDL |
| Lipasa Endotelial | Fosfolipasa | Múltiples tejidos | Insulina... | HDL |
| Lecitin Colesterol Acil Transferasa (LCAT) | Esterificación del colesterol | Hepático | Apo AI Apo E | Colesterol libre de HDL |

Fuente: elaboración propia

Receptores celulares para lipoproteínas

En cuanto a los receptores celulares de las lipoproteínas, son proteínas que reconocen una o más de las apoproteínas que se encuentran en la superficie de las lipoproteínas, se ubican en las membranas celulares y cumplen un rol fundamental en el metabolismo de los lípidos.

El receptor *B-E* o receptor a LDL es de localización hepática y extra hepática, reconoce a la Apo B100 y Apo E de las lipoproteínas como LDL, IDL y HDLc. El *receptor para LDL* es una glicoproteína trans membrana de aproximadamente 160 kilo daltons constituida por 839 aminoácidos. Se encuentra distribuido en distintos tejidos del organismo como hígado, musculo liso, corteza adrenal, ovarios, testículos; variando su número de acuerdo a la necesidad del tejido. Se ubica en fositas cubiertas, las cuales concentran gran número de receptores, lo que hace más eficiente la captación de las lipoproteínas. Una vez que el receptor capta la lipoproteína, se produce la invaginación de la membrana, dando lugar a una vesícula endocítica cubierta por una proteína denominada clatrina. Luego, el complejo receptor-lipoproteína se encuentra en vesículas irregulares desprovistas de clatrina, etapa en la cual se liberan las lipoproteínas del receptor. El receptor es reciclado hacia la membrana y un mismo receptor hace cientos de viajes, donde cada ciclo dura aproximadamente 10 minutos; es decir, que, si tenemos en cuenta que la vida media del receptor es aproximadamente de 20 horas, esto implica que realiza numerosos ciclos de captación de LDL. La lipoproteína libre sin el receptor pasa de un endosoma a un lisosoma con un medio muy acidificado, el cual promueve la hidrólisis del colesterol esterificado pasando así a colesterol libre.

Este colesterol libre cumple 3 funciones regulatorias muy importantes:

1-Inhíbe la Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima A Reductasa, enzima clave en la síntesis del colesterol intracelular

2-Inhíbe la síntesis de más receptores para LDL

3-Activa la Acil Colesterol Acil Transferasa (ACAT) favoreciendo el depósito de colesterol en forma de colesterol esterificado.

El *LRPI* o receptor asociado a LDL es un gran receptor de membrana multifuncional. Está involucrado principalmente en el metabolismo de lipoproteínas con Apo E y también en la regulación de la actividad de proteasas. Identifica remanentes de Qm, VLDL, IDL y HDLc, todos con Apo E. También es capaz de unir enzimas lipolíticas como LPL y LH. Su ARN mensajero se expresa en la mayoría de los tejidos y su proteína se encuentra principalmente en hígado cerebro, placenta y tejido adiposo.

Los receptores *scavenger* se ubican en los macrófagos. No son regulables y son capaces de captar todas las lipoproteínas modificadas y algunas sin modificar como las LDL, IDL, β VLDL y Lp(a).

El receptor *SR-BI* es un receptor tipo scavenger, tipo BI, que se encuentra en ovario, tejido adrenal, testículo, hígado y que reconocen a las Apo AI, AII y CIII. Actúan en la captación y regulación de la transferencia del colesterol interactuando con las HDL. Están relacionados principalmente con el transporte reverso del colesterol y se ubican en tejidos hepático, adrenal y gónadas. Actuarían como anclaje de las HDL a las membranas celulares, las cuales no son endocitadas, sino que se produce un traspaso del colesterol a través de la membrana celular y este es captado por estas lipoproteínas. De esta forma el colesterol no utilizado en los tejidos periféricos se transporta al hígado para su eliminación. Cuando el SRB-1 se encuentra en el macrófago, el colesterol libre captado en el mismo, es transportado hacia la HDL, contribuyendo al eflujo reverso del colesterol.

Otros receptores estudiados son los conocidos como *transportadores ABC-AI* de tipo AI porque reconocen a la Apo AI. Se ubican en tejidos extra hepáticos y están encargados de la captación y transferencia del colesterol. Median la secreción del colesterol y fosfolípidos desde la célula hacia la HDL y requieren gasto de ATP. Se ubican en las membranas celulares y en compartimientos

intracelulares y actúan como bombas expulsoras de lípidos a una alta velocidad. La disminución o ausencia de ABC-A1 se acompaña de disminución en la formación de las HDL.

Tabla N°4: Receptores para las lipoproteínas

| Receptor | Localización | Mecanismo | Lipoproteínas |
|--|--|---|---|
| B-E Rc-LDL | hepática extra hepática | Apo B, Apo E | LDL, IDL, HDLc |
| E LRP-1 Rc-VLDL | hepática pared arterial macrófago tejido adiposo y muscular | Apo E | Remanentes de quilomicrones y VLDL, IDL. HDLc |
| Scavenger | macrófagos | No regulable | LDL modificadas, IDL, Beta VLDL, Lp(a) |
| SR-B1 | Ovario, arenal, testículo | Apo A-I, A-II, C-III, Se transfiere colesterol | HDL |
| Transportador ABC-AI | Tejidos extra hepáticos | Apo AI Se toma colesterol | HDL |

Fuente: elaboración propia

Metabolismo exógeno

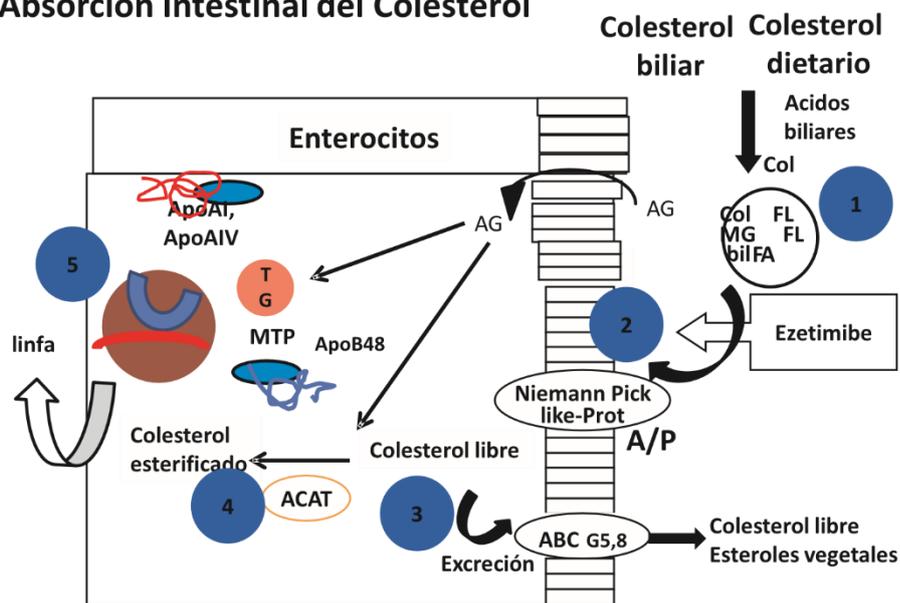
Las grasas de la ingesta son hidrolizadas y procesadas a través de su trayecto por el tubo digestivo para posteriormente ser absorbidas por las células intestinales a través del ribete en cepillo de la mucosa intestinal.

En el enterocito se forma el *Qm* cuya función es brindar a los demás tejidos los triglicéridos y el colesterol proveniente de la ingesta siendo la única puerta de entrada al cuerpo del colesterol de la dieta.

Los TG alimentarios son hidrolizados por las lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y se emulsionan con ácidos biliares para formar micelas que son captadas por las células intestinales a través de un transportador específico FAT/CD36. El colesterol es captado a través de la proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1).

Figura N°3: Mecanismo de absorción intestinal del colesterol

Absorción Intestinal del Colesterol



MTP: Proteína microsomal de transferencia de TG

Fuente: elaborado por el Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Universidad Nacional de Buenos Aires.

El colesterol libre que ha ingresado a la célula intestinal puede regresar al lumen intestinal a través de los transportadores de colesterol ABC G5 y G8, transportadores ATP dependientes, que se encuentran genéticamente regulados por un receptor intracelular, según la concentración de colesterol dietario.

El colesterol libre que no es devuelto al lumen intestinal es re esterificado en el retículo endoplásmico por la ACAT y forma parte del pool de colesterol esterificado del enterocito proveniente principalmente de la ingesta. Este colesterol en asociación con los triglicéridos y ApoB48 van a formar los Qm en el enterocito. Esta lipoproteína también recibe otras apo proteínas como Apo AI, AII, AIV y AV. En el interior de las células la fusión entre los triglicéridos y la apoB48 se lleva a cabo con la participación de la MTP o proteína microsomal de transferencia de triglicéridos. Posteriormente, las proteínas del grupo coatomere II (COPII), como SAR1a y SAR1b, son esenciales para el transporte de QM al aparato de Golgi

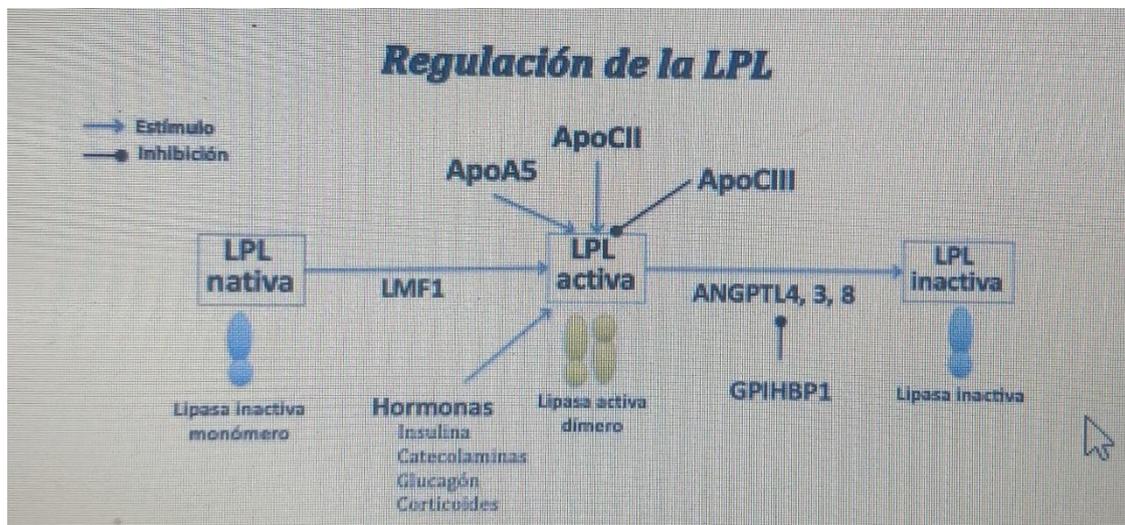
Una vez que el Qm ya recibió todos sus componentes proteicos y lipídicos puede salir a los capilares linfáticos. Una vez en circulación el Qm completa su maduración recibiendo principalmente de la HDL otras apo proteínas como Apo CII, Apo CIII y Apo E. En presencia de Apo CII pasa a ser un buen sustrato para la LPL, enzima que hidroliza los triglicéridos del Qm liberando ácidos grasos libres, los cuales van a ser captados por el tejido adiposo, según los requerimientos del organismo.

Con la pérdida de los triglicéridos y de las apo proteínas CII y CIII se forma una lipoproteína más pequeña conocida como remanente del Qm (Qmr). Esta es una lipoproteína que se ha enriquecido relativamente en colesterol y ha ganado en carácter aterogénico tanto por su tamaño como por su composición en colesterol. El Qmr llega al hígado donde es reconocido por el LRP de la membrana a través de su ligando, la Apo E.

Este proceso de formación y maduración del Qm y aparición del Qmr lleva aproximadamente 2 a 10 horas, siendo estimulado por la Apo CII e inhibido por la Apo CIII. Recordemos que la síntesis de la LPL es estimulada por la Insulina. A medida que se lleva a cabo el catabolismo del Qm también hay un desprendimiento de los componentes de la superficie de las lipoproteínas como

colesterol libre, fosfolípidos debido a una alteración de la conformación tridimensional de la partícula. Estos componentes liberados son tomados por las pre β HDL lo que les permite pasar a HDL maduras. Este punto es importante tenerlo en claro, ya que existen situaciones en las que se observa menor actividad de la LPL, por causa primaria o secundaria a una diabetes, por ejemplo, donde se observa hipertrigliceridemia o hiperquilomicronemia con descenso de HDL en circulación. Esta reacción de hidrólisis por la LPL requiere para su correcto funcionamiento la activación desde la LPL nativa, que es un monómero, a la forma de LPL activa en forma de dímero, y en este proceso y en su posterior inactivación requiere la acción de múltiples enzimas, proteínas, apolipoproteínas y hormonas.

Figura N° 4: Regulación de la Lipoproteín Lipasa (LPL)



Abreviaturas: ANGPTL4, 3, 8 (proteína relacionada con la angiopoyetina tipo 4, 3 y 8); ApoA5 (apolipoproteína A5); ApoCII (apolipoproteína CII); ApoCIII (apolipoproteína CIII); GPIHBP1 (proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glucosilfosfatidilinositol tipo 1); LMF1 (factor de maduración de LPL).

Fuente: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>

Metabolismo endógeno

Metabolismo de VLDL

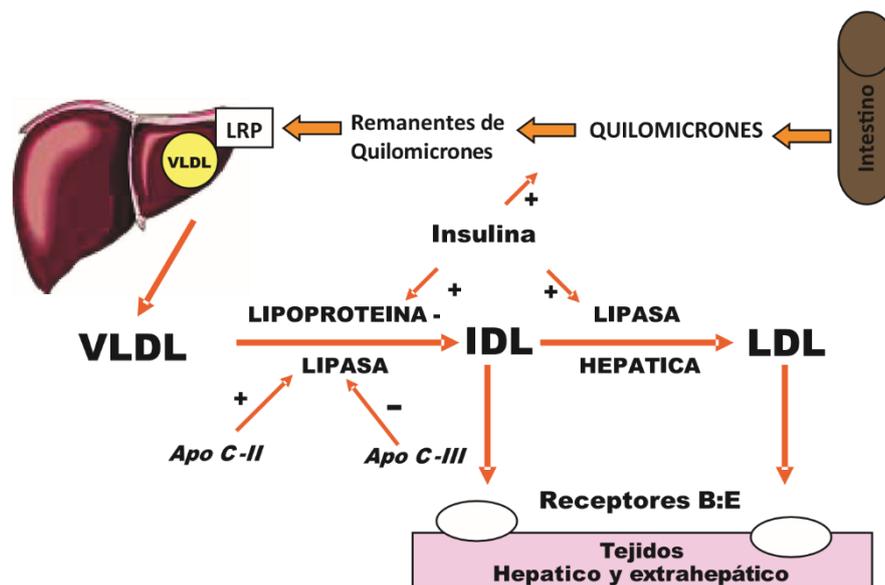
En el hepatocito se produce la síntesis continua de triglicéridos hepáticos, los cuales deben ser liberados del hígado en forma de *VLDL*. Los ácidos grasos que llegan al hígado proveniente de la ingesta, se unen al pool total de ácidos grasos sintetizados por el organismo, los que luego serán ensamblados con el glicerol para sintetizar triglicéridos. Estos triglicéridos se unen a la Apo B en el hepatocito y conforman las *VLDL* las cuales son vertidas a circulación. En el retículo endoplásmico rugoso los ribosomas sintetizan las apo proteínas, siendo Apo B la principal apo proteína estructural de la *VLDL*. En el retículo endoplásmico liso se produce el ensamblaje de triglicéridos con apo proteínas, en este ensamblaje cumple un papel relevante el MTP (Proteína Microsomal de Transferencia de triglicéridos), en este paso se agregan partes estructurales del retículo, brindando así fosfolípidos y otros componentes como colesterol de origen dietario o de síntesis endógena.

La ausencia de MTP produce abetalipoproteinemia, lo que genera trastornos en el ensamblaje de lipoproteínas como *VLDL* y *Qm*, originando un síndrome de mala absorción y déficit de vitaminas liposolubles. La forma heterocigota es una forma más moderada de esteatosis hepática.

Las *VLDL* nacientes son liberadas por el hígado a circulación, allí maduran obteniendo Apo CII y Apo CIII de las HDL, es así como resultan buen sustrato para la LPL, esta hidroliza los triglicéridos de las *VLDL* dando lugar a los remanentes de *VLDL* y a *IDL*. En este punto a semejanza con el metabolismo del *Qm*, también se desprenden partes de la membrana de las *VLDL* como fosfolípidos y colesterol libre que van a ser captados por las HDL nacientes.

Los remanentes de *VLDL* y las *IDL* carecen de Apo CII y Apo CIII, pero mantienen su Apo B y Apo E lo que les permite ser captados por los receptores para LDL y los LRP para su catabolismo.

Figura N°5: Metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)



Fuente: elaborado por el Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Universidad Nacional de Buenos Aires.

Estas VLDL con pérdida de TG establecen un intercambio con las HDL y van progresivamente modificándose, haciéndose más ricas en colesterol y en apo E, y en esta fase se denominan VLDL residual (VLDLR) e IDL, las cuales contiene cantidades elevadas de colesterol y TG. Entre el 40 y el 60% de las VLDLR e IDL son captadas por el hígado mediante endocitosis mediada por el receptor de LDL a través de la unión a la apoE y al resto de receptores que captan lipoproteínas ricas en TG y se han descrito en el metabolismo exógeno.

La IDL restante es remodelada por la acción de la LPL y la LH para formar LDL; durante este proceso, la mayor parte de los TG de la partícula son hidrolizados y todas las apolipoproteínas, excepto la apoB100, son transmitidas a otras lipoproteínas, quedando una partícula lipoproteica (LDL) muy rica en colesterol y con apoB como única apolipoproteína.

Metabolismo de LDL

El colesterol de las LDL constituye entre el 60 y el 70% del colesterol plasmático en la mayoría de los individuos con un metabolismo lipídico normal.

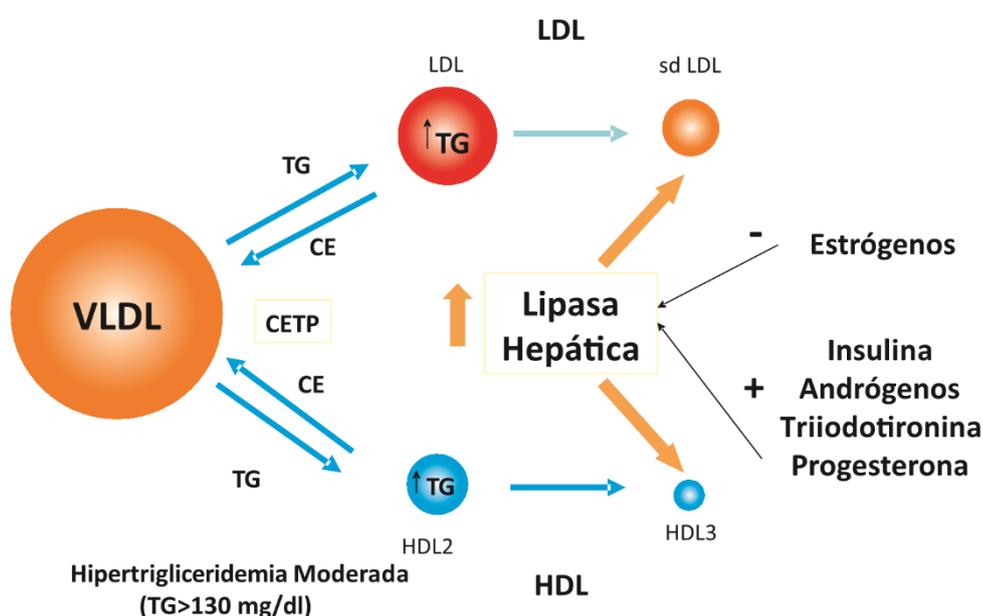
La característica principal de la *LDL* es que posee una sola copia de ApoB100 y es así como es reconocida por los receptores LDL o receptores B-E hepáticos y extra hepáticos, siendo la lipoproteína aterogénica por excelencia. Mientras la VLDL se cataboliza entre 2 a 8 horas, la LDL lo hace entre 2 y 3 días.

En circulación, las lipoproteínas intercambian componentes entre sí, ya que se encuentran constantemente en contacto. Así, las VLDL ceden triglicéridos a LDL y HDL y a su vez reciben colesterol esterificado de estas lipoproteínas; este intercambio se lleva a cabo por acción de la Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol (CETP).

La primera consecuencia de estos intercambios, es que tanto HDL como LDL se enriquecen en triglicéridos y pasan a ser lipoproteínas modificadas, menos eficientes en su función primaria. Así, las LDL son muy difícilmente reconocidas por los receptores LDL y las HDL cumplen menos eficientemente su rol anti aterogénico.

Esas lipoproteínas modificadas, enriquecidas en triglicéridos, se vuelven muy buen sustrato para la LH que hidroliza los triglicéridos de estas lipoproteínas y las convierte en lipoproteínas más pequeñas y densas. Estos intercambios de lípidos ya ocurren a partir de una concentración de triglicéridos de 130mg/dl. En las hipertrigliceridemias estos intercambios son mayores. Recordemos que la LH se encuentra hormonalmente regulada, donde los estrógenos la inhiben y la insulina, andrógenos, hormonas tiroideas y progesterona la estimulan.

Figura N°6: Intercambio de componentes lipídicos entre lipoproteínas por acción de la CETP



Fuente: elaborado por el Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Universidad Nacional de Buenos Aires.

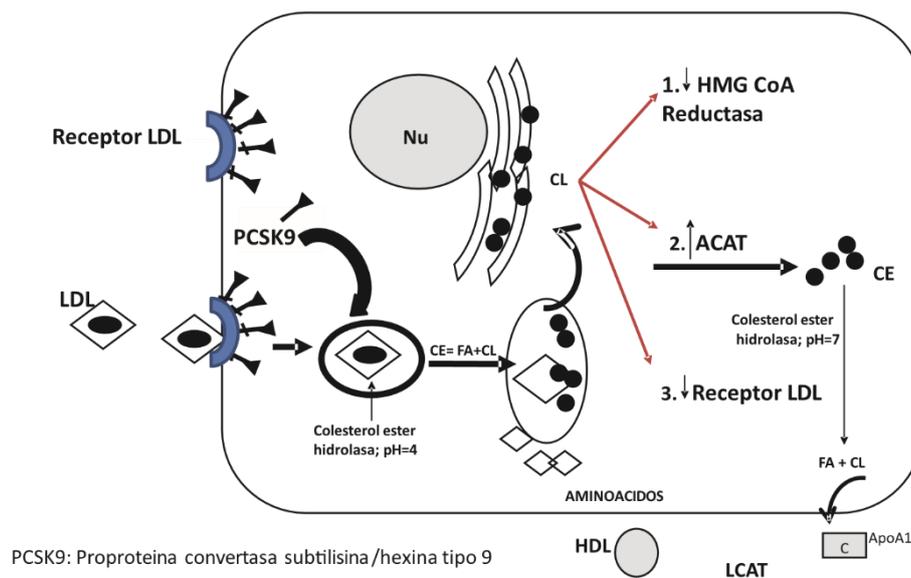
La LDL es captada por los receptores B-E hepáticos y extra hepáticos, pero hay un 15% que no sigue este camino, siendo captadas por receptores scavenger. El colesterol liberado dentro del macrófago no pone en juego los mecanismos regulatorios antes descritos, lo que origina la sobrecarga de colesterol de esta célula con la consiguiente transformación en célula espumosa.

La LDL es reconocida por los receptores B-E a través de su ApoB100, siendo internalizada en la célula. Este receptor LDL fue identificado en 1982 por Goldstein y Brown, con los mecanismos de endocitosis o internalización de las LDL a través de unas zonas de la membrana cubiertas de clatrina y que contienen los R-LDL; en este mecanismo interviene la proteína adaptadora del receptor LDL (ARH), codificada por el gen LDLRAP.

Aproximadamente el 70% de las LDL plasmáticas son captadas por en el hígado a través de la unión al receptor de las LDL (R-LDL), donde tiene un papel fundamental la apo B; el resto (un 30%) es captado por las células periféricas a través del R-LDL, similar al descrito en el hígado. Este receptor LDL (hepático y periférico) es saturable, por lo que, cuando se satura por exceso de LDL en plasma, deja de captar o capta con menor intensidad las LDL circulantes. En este mecanismo interviene la reducción en la producción de R-LDL, que se produce cuando la célula aumenta su contenido en colesterol; este proceso es regulado por una familia de factores de transcripción unidos a la membrana designados como proteínas de transcripción reguladas por esteroides (SREBP); las isoformas predominantes son SREBP-1c y SREBP-125.

Esta LDL es metabolizada de acuerdo a los pasos antes descriptos, generando colesterol libre, el cual cumple 3 importantes funciones regulatorias que impiden la sobrecarga de colesterol en la célula. Las estatinas inhiben la enzima regulatoria de la biosíntesis del colesterol estimulando la mayor síntesis de receptores B-E.

Figura N°7: Catabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)



Fuente: elaborado por el Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Universidad Nacional Bs AS

Tras la endocitosis de las vesículas formadas por el LDL + R-LDL, los endosomas disocian las LDL y R-LDL, y el receptor puede ser reciclado de nuevo a la superficie celular o ser dirigido a los lisosomas para su degradación; en este proceso intervine la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), codificada por el gen PCSK9. La PCSK9 es una serinproteasa encargada de unir el receptor a la membrana, internalizarlo y promover su degradación metabólica lisosomal. Mutaciones en el gen codificador de esta proteína implican niveles bajos de su concentración en circulación, esto daría una vida media más prolongada del receptor a LDL y por consiguiente una mayor actividad. En la actualidad se han producido anticuerpos contra esta proteína para disminuir procesos aterogénicos.

Las lipoproteínas típicas no modificadas tienen una alta afinidad por los receptores B-E. Sin embargo, si la lipoproteína sufre alguna modificación, estas lipoproteínas pierden afinidad por el receptor, quedando mayor tiempo en circulación y son captadas por los macrófagos. Son lipoproteínas modificadas: LDL oxidada, LDL pequeña y densa, LDL ricas en triglicéridos, LDL carbamilada, LDL glicosilada, Lp(a). A su vez, todas estas lipoproteínas presentan mayor predisposición a la oxidación.

El exceso de LDL no captada por su receptor específico, junto a otras partículas lipídicas, especialmente VLDLR e IDL, que permanecen en plasma, con tamaño inferior a 70 nm, pueden atravesar la pared endotelial y ser retenidas por los proteoglicanos del espacio subendotelial y ser captada por los macrófagos (receptor scavenger), iniciando así el proceso aterosclerótico.

La lipoproteína (a) es una lipoproteína similar a la LDL en cuanto a su composición lipídico-proteica, pero contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína (a) o apo(a). La apo(a) es sintetizada en el hígado y adherida a la apoB100 mediante un enlace disulfuro. No está aclarado

el mecanismo por el cual la lipoproteína(a) es retirada de la circulación, pero sí conocemos que puede atravesar la barrera endotelial y contribuir a la arteriosclerosis.

Metabolismo de HDL

La *HDL* es una lipoproteína anti aterogénica. Estudios epidemiológicos demuestran que por cada 1mg/dl de aumento del colesterol de HDL, el riesgo de evento cardiovascular disminuye 2 a 3 %. La disminución del colesterol HDL es un predictor independiente de riesgo cardiovascular aun con colesterol LDL disminuido. El transporte reverso del colesterol constituye la vía por la cual el colesterol excedente o el que no será utilizado por el tejido periférico es llevado al hígado para su posterior eliminación vía biliar, siendo las HDL las encargadas de esta actividad.

La HDL en su estructura típica tiene más del 50% de su peso representado por apo proteínas y dentro de ellas ApoAI y ApoAII principalmente. Presenta un centro lipídico de colesterol esterificado y escasos triglicéridos y una zona superficial constituida por fosfatidilcolina y colesterol libre. También posee varias enzimas asociadas como LCAT, paraoxonasa y la CETP.

La HDL tiene tres orígenes en su formación: hígado, intestino o proveniente del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

En su origen, la HDL es discoidal y denominada pre β HDL siendo la principal aceptora del colesterol en el transporte reverso. El colesterol que se encuentra en los macrófagos pasa por difusión simple pasiva a través de la membrana o por el transportador ABC1. La pre β HDL cargada de colesterol libre y fosfolípidos es sustrato de la LCAT, la cual convierte el colesterol libre en esterificado, pasando este último al centro hidrófobo de la lipoproteína, transformándose en esférica.

La maduración de las HDL depende en gran parte del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Cuando actúa la LPL sobre Qm y VLDL, se desprenden de la superficie de estas lipoproteínas componentes como colesterol libre y fosfolípidos que son tomadas por pre β HDL convirtiéndola en HDL madura. Frente a una disminución en la actividad de la LPL se produce una disminución en la concentración del colesterol HDL. Sin embargo, la LH frente a la HDL actúa como fosfolipasa, por lo tanto, cuando disminuye la actividad de esta enzima, se produce un incremento en la concentración de colesterol HDL.

El último paso es la llegada al hígado de esa HDL madura donde es captada por el receptor SRB1 y así se elimina el colesterol de la circulación.

La funcionalidad de la HDL es múltiple, es antiinflamatoria, antioxidante, interviene en la reparación endotelial, antitrombótica y modulador de la respuesta endotelial, siendo la función más importante mediar el eflujo de colesterol desde los macrófagos hacia el hígado.

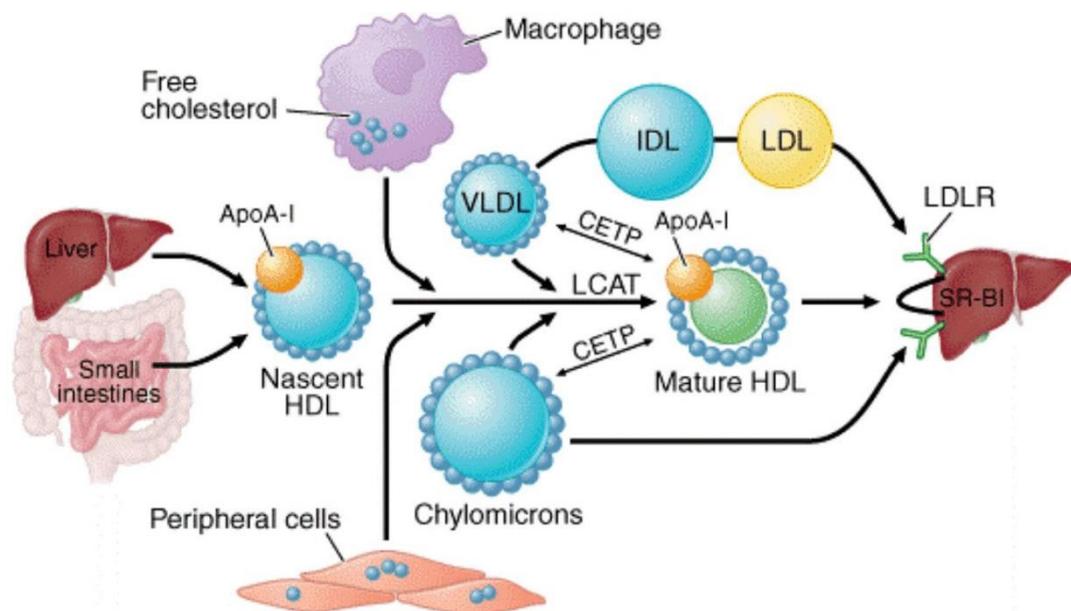
Debemos tener en cuenta que al evaluar la HDL en el laboratorio, medimos simplemente su carga en colesterol libre y esterificado. Sin embargo, la HDL es mucho más compleja, está constituida por proteínas, enzimas, triglicéridos y fosfolípidos. Gracias al avance tecnológico y específicamente al análisis proteómico, hay más de 50 proteínas que componen la HDL y que aún se desconoce sus funciones.

Otra función importante de la HDL a tener en cuenta es su capacidad antioxidante. Dentro de la HDL hay muchas enzimas con capacidad antioxidante pero el más destacado es el sistema de paraoxonasas y más recientemente la capacidad antioxidante de la ApoA1. La función de la HDL es proteger a la LDL inhibiendo la formación de lipoperóxidos, sin embargo, el sistema antioxidante de la HDL a medida que actúa se va perdiendo o inactivando.

Son múltiples las causas que generarían una HDL disfuncional con una alteración en el metabolismo y estructura de la HDL: enriquecimiento en triglicéridos, pérdida de colesterol esterificado, conformación alterada de la ApoA1, disminución de ApoA1 y paraoxonasas, oxidación y glicación de sus componentes proteicos.

La disminución del colesterol HDL puede deberse a causas primarias o secundarias. Dentro de las causas secundarias la más frecuente es el tabaquismo, el cual inhibe la síntesis de ApoA1 y al dejar de fumar, rápidamente se revierte esta situación. Otras causas son la obesidad, dietas muy pobres en grasas y algunos fármacos como los β bloqueantes y esteroides. Por otro lado, el ejercicio aeróbico regular es un factor que aumenta la concentración del colesterol HDL.

Figura N°8: Metabolismo de lipoproteínas de alta densidad (HDL)



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Referencias

- Murray, Robert K. (2004). Harper: Bioquímica ilustrada. 16a Edición. México: Manual Moderno.
- Blanco, Antonio (2006). Química Biológica. 8ª Edición. Editorial El Ateneo.
- Voet, Donald Voet, Judith; Pratt, Charlotte (2007). Fundamentos de Bioquímica. 2 a Edición. Editorial Panamericana.
- Schreier, L.E.; Berg, G.; Brites, F.; Wikinski, R.; Zago, V.; López, G.; González, A.I.; Aisemberg, L.; Repetto, E.M. (2008). Guía teórica del área lípidos y lipoproteínas. Materia Análisis Clínicos I. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires.
- Camejo, G.; Hurt-Camejo, E. (1999). Consideraciones fisicoquímicas sobre las lipoproteínas y su metabolismo. En: Hiperlipemias: Clínica y tratamiento. Capítulo 1 (pag. 1-39). Eds. Carmena, R.; Ordovas, J.M. Ediciones Doyma. Barcelona.
- Tarling, E.J.; Edwards, P.A. (2011). Dancing with the sterols: Critical roles for ABCG1, ABCA1, miRNAs, and nuclear and cell surface receptors in controlling cellular sterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*.
- Xiao, C.; Hsieh, J.; Adeli, K.; Lewis, G.F. (2011). Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*; Sep;301(3): E429-46.
- Real J.T. y Ascaso J.F. (2021). Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias, vol 33, sup 1: 3-9.

CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPEMIAS

Las dislipemias pueden ser clasificadas teniendo en cuenta diferentes criterios.

a) Según el perfil lipídico

- Hipercolesterolemia aislada: aumento del colesterol total a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL).
- Hipertrigliceridemia aislada: aumento de los triglicéridos de origen endógeno (a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL), exógeno (a expensas de quilomicrones), o ambos.
- Hiperlipemia mixta: aumento del colesterol total y los triglicéridos.
- Hipoalfalipoproteinemia: disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

Esta clasificación permite aproximarse al riesgo del paciente. Si presenta aumento de los niveles plasmáticos del colesterol total, con incremento moderado de triglicéridos y disminución de CHDL, el paciente tendrá mayor riesgo de padecer algún evento cardiovascular que otro individuo que presente hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aisladas.

Si el paciente presenta una elevación severa de los triglicéridos (>1000 mg/dl), estará en riesgo de padecer una pancreatitis aguda. Por otro lado, esta clasificación permite decidir cómo orientar el tratamiento específico de la dislipemia.

b) Según la etiología

- Primarias: Son dislipemias de causa genética. Se generan por mutaciones en uno o más genes que intervienen en la síntesis y/o metabolismo de las lipoproteínas. Se caracterizan

por:

- Aparecer en más de un familiar.
- Asociarse a valores de lípidos y lipoproteínas considerablemente alterados con respecto a los valores de referencia.
- Ocasionalmente presentar manifestaciones clínicas características, consecuencia del depósito de lípidos en zonas atípicas.
- Asociarse frecuentemente a enfermedad cardiovascular prematura.

• Adquiridas: Son producidas por situaciones que derivan de hábitos incorporados por el paciente.

• Secundarias: Son consecuencia de la presencia de otra patología de base.

Las dislipemias adquiridas y secundarias pueden corregirse parcial o totalmente eliminando o controlando el factor causante. La utilidad de este tipo de clasificación es que permite orientar el tratamiento. Mientras que en las dislipemias primarias los tratamientos no sólo van a consistir en medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas sino también en terapéuticas específicas y complejas, como trasplante de hígado o aféresis de LDL, en las dislipemias adquiridas y secundarias el tratamiento se orienta hacia la causa de base que genera la alteración lipídica.

c) Según Fredrickson-OMS

Esta clasificación también llamada fenotípica, se basa en el lípido y lipoproteína aumentados. Resulta de utilidad porque permite ordenar las hiperlipemias, aunque presenta importantes limitaciones como su incapacidad para diferenciar el origen y el mecanismo responsable de la

alteración lipídica. Tampoco contempla las hipolipemias como la disminución de los niveles plasmáticos de C-HDL. En la actualidad, su empleo en la práctica clínica es limitado.

El fenotipo I corresponde a una hipertrigliceridemia exógena, a base de un aumento de los quilomicrones plasmáticos.

El fenotipo IIa representa una hipercolesterolemia por un aumento del C-LDL, mientras que el IIb es una hipercolesterolemia a base de aumento en el C-VLDL y C-LDL, con elevación moderada de los triglicéridos de origen endógeno.

Figura N° 9: Clasificación de Fredrickson de las Hiperlipemias

| Fenotipo | Triglicéridos | Colesterol Total | Lipoproteínas aumentadas | Aterogénesis |
|----------|---------------|------------------|--------------------------|-------------------|
| I | ↑↑↑↑ | Normal o ↑ | Quilomicrones | Ninguna observada |
| IIa | Normal | ↑↑↑ | LDL | +++ |
| IIb | ↑ | ↑↑↑ | VLDL y LDL | +++ |
| III | ↑↑ | ↑↑ | β-VLDL o IDL | +++ |
| IV | ↑↑↑ | Normal o ↑ | VLDL | ++ |
| V | ↑↑↑↑ | ↑ | Quilomicrones y VLDL | + |

Fuente: http://www.fepreva.org/curso/4to_curso/bibliografia/volumen3/vol3_7.pdf

El fenotipo III es una dislipemia caracterizada por presentar la denominada banda β ancha en la electroforesis de lipoproteínas. Esta banda está compuesta por el conjunto de remanentes de quilomicrones y VLDL, VLDL ricas en colesterol e IDL, las cuales se unen y forman la β-VLDL. Como se detallará más adelante, esta dislipemia se halla, generalmente, asociada a un alelo del gen de la apo E, el cual codifica para una apo E con baja afinidad por sus receptores hepáticos. Por lo

tanto, la vida media de los remanentes y otras lipoproteínas normalmente captadas por el hígado mediante la apo E aumenta.

Los fenotipos IV y V son hipertrigliceridemias con la diferencia de que el tipo IV es de origen endógeno a expensas de VLDL y que en el tipo V el origen es mixto, aumento tanto de triglicéridos exógenos como endógenos (quilomicrones y VLDL, respectivamente).

Entre las hiperlipemias primarias se encuentran las hipercolesterolemias, que corresponden al fenotipo IIa de Fredrickson, las hipertrigliceridemias, las cuales pueden presentarse con los fenotipos I, IV y V, y las hiperlipemias mixtas, con los fenotipos IIb, III o IV de Fredrickson.

DISLIPIDEMIAS

PRIMARIAS

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

La *Hipercolesterolemia Familiar* (HF) es un desorden genético del metabolismo de las lipoproteínas que se asocia con una elevada concentración en plasma de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y con la presencia de signos característicos como xantomas tendinosos y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (Goldstein, 2001). Se puede manifestar de manera homocigótica (HFHo) cuando se heredan los dos alelos con mutaciones en alguno de los genes responsables, o de manera heterocigótica (HFHe) si solo uno de los alelos tiene la mutación y el otro es normal. La HFHo se caracteriza por niveles de colesterol LDL extremadamente altos, signos clínicos por depósitos subcutáneos de colesterol (xantomas tendinosos, xantomas cutáneos, arco corneal y xantelasma), enfermedad cardiovascular, principalmente coronaria, y compromiso valvular aórtico, generalmente entre los 10 y 30 años de edad.

La HFHe se caracteriza por niveles plasmáticos de colesterol LDL habitualmente no tan altos como en la HFHo, pero en general superan los 190 mg/dl, son menos frecuentes los signos clínicos, y los eventos coronarios se observan en edades entre los 30 y 50 años. En ambos casos, puede haber historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

La prevalencia de la HFHo se ha estimado en un caso por millón de habitantes, en tanto que la de la HFHe en un caso por cada 500 personas; sin embargo, se han publicado datos que sugieren que puede ser mayor. Aunque el diagnóstico puede ser clínico en un alto porcentaje de los casos utilizando distintos criterios clínicos y de laboratorio, el diagnóstico definitivo se logra con el estudio genético.

Se definieron tres causas genéticas principales que afectan la unión de las LDL circulantes a su receptor:

- *Alteración del receptor de LDL (93%)*
- *Alteración del ligando apoB (5%)*
- *Alteración de la proproteína subtilisina kexina convertasa tipo 9 (PCSK9), encargada de la degradación del rLDL (<2%).*

El gen del rLDL se localiza en el brazo corto del cromosoma 19, consta de 18 exones y 17 intrones y codifica una proteína de aproximadamente 860 aminoácidos. Se han descrito más de 1700 mutaciones en el gen del rLDL a lo largo del mundo. Las mutaciones del gen del rLDL pueden incluir deleciones, inserciones y grandes rearrreglos génicos y se clasifican en cinco clases en función de su efecto sobre el ciclo del receptor (Goldstein, 2009):

- Clase 1 (alelos nulos, defecto en la síntesis): se deben a mutaciones en el promotor, su presencia trae aparejada la ausencia total de producción del receptor y son las más graves
- Clase 2 (defecto en el transporte): es la más frecuente y se debe al bloqueo en el proceso de transporte del receptor sintetizado desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi; la mayoría de estas mutaciones se localizan en los exones que codifican el dominio de unión al ligando o en el dominio homólogo al precursor del factor de crecimiento endotelial (EGF).
- Clase 3 (defecto en la unión o ensamblaje): imposibilidad de unión de las LDL al receptor celular
- Clase 4 (defecto en la internalización): se produce la unión pero no se transportan las LDL hacia el interior de la célula

- Clase 5 (defecto en el reciclado): impiden que los rLDL internalizados regresen a la superficie celular para reiniciar el proceso de captación de las LDL.

La expresividad clínica de la enfermedad depende, en parte, del tipo de mutación del gen del rLDL y su efecto sobre la capacidad funcional del receptor (<http://www.ucl.ac.uk/ldlr>). Cuanto menor sea la funcionalidad residual del receptor mayores serán los niveles de c-LDL. El fenotipo más severo se presenta cuando la mutación responsable origina un alelo nulo. Otro factor decisivo es la dosis génica: si el paciente presenta un solo alelo mutado (forma heterocigota) la enfermedad será más leve que si los dos alelos del gen están mutados ya sea que se trate de la misma mutación en los dos alelos (forma homocigota) o que se trate de mutaciones diferentes que afectan ambos alelos (heterocigota compuesto).

La mutación del gen que codifica a la apoB (APOB) está ubicado en el cromosoma 2 y es la segunda causa en frecuencia de HF (5%). La mutación más frecuente es el cambio de Arg por Glu en el aminoácido 3500, aunque existen mutaciones que afectan otros aminoácidos en la apoB. Esta mutación se conoce como ApoB defectuosa Familiar y también se la denomina Hipercolesterolemia familiar tipo 2. La zona que rodea el aminoácido 3500 de la apoB es imprescindible para la unión correcta al rLDL, por lo tanto, esta mutación puntual altera la unión del receptor con su ligando y provoca una hipercolesterolemia indistinguible clínicamente de la HF producida por el ya descrito defecto en el receptor.

Existen mutaciones en el gen PCSK9, ubicado en el cromosoma 1, que producen la sobreexpresión de la proteína que se asocia con aumento de su función y ocasiona por este mecanismo niveles elevados de colesterol. Se han descrito más de 20 mutaciones que afectan a la PCSK9. Esta proteína actúa uniéndose al rLDL en el espacio extracitoplasmático. Cuando el receptor se une a

las LDL y es internalizado dentro de las vesículas recubiertas, la proteína PCSK9 señala al receptor y dirige su tráfico hacia la degradación lisosomal (“efecto chaperona”). Por lo tanto, la ganancia de función de esta proteína trae aparejada una mayor degradación del rLDL que contribuye a niveles más elevados de c-LDL circulante. Esta tercera forma de hipercolesterolemia autosómica dominante, también denominada FH3, es responsable de menos del 2% de los casos de HF. Por el contrario, algunas de las mutaciones del gen PCSK9 ocasionan una pérdida de función de la proteína que se acompaña de menor degradación del rLDL y aumento de su expresión en la superficie celular. De esta manera, los pacientes con mutaciones que determinan una pérdida de función de la PCSK9 tienen concentraciones reducidas de c-LDL. La presencia de este tipo de mutaciones contribuye a reducir los niveles promedio de colesterol en la población.

La HF es uno de los trastornos monogénicos más frecuentes en la población general. Se ha calculado que hay alrededor de 10 millones de personas con HF en todo el mundo, un 80% no está diagnosticado y un 84% no toma ningún fármaco hipolipemiante. Por tanto, se trata de un problema de salud internacional.

A diferencia de las anteriores formas autosómicas dominantes de hipercolesterolemia, existen *hipercolesterolemias genéticas de herencia recesiva*, las cuales son de muy baja prevalencia. Entre ellas se encuentra la denominada Hipercolesterolemia autosómica recesiva (Autosomal recessive hypercholesterolemia, o ARH, por su sigla en inglés) la cual se debe a mutaciones del gen que codifica la proteína adaptadora del rLDL tipo 1 (LDLRAP1). En condiciones normales, esta proteína facilita la asociación del rLDL con clatrina dentro de las fositas, lugar de la membrana citoplasmática donde se ubican los receptores. Las mutaciones en el gen LDLRAP1 pueden alterar el ciclo del rLDL. El fenotipo de esta patología es clínicamente similar al déficit de receptor LDL

pero con niveles menores de colesterol total y de colesterol LDL y con valores de colesterol de HDL mayores. Muestran generalmente una mejor respuesta al tratamiento farmacológico.

Otra forma de hipercolesterolemia recesiva es la deficiencia en colesterol-7-alfa hidroxilasa (CYP7A1), enzima actuante en el primer paso de la síntesis de ácidos biliares. Su déficit se acompaña de incremento en los niveles de colesterol intrahepático y de reducción en la expresión del rLDL, lo cual conduce a la hipercolesterolemia que se observa en los pacientes con esta afección.

Por último, la *Hipercolesterolemia Poligénica*, es la hipercolesterolemia de causa genética más frecuente y su prevalencia se estima en un 4%. Se manifiesta a partir de la tercera década de la vida y los antecedentes familiares de hipercolesterolemia son menos frecuentes que en otras formas de hipercolesterolemia genética (10-20% de los familiares de primer grado). El colesterol suele ser de 280-320 mg/dl y no se observan xantomas. Está influenciada su expresión por factores ambientales, los genes alterados y su forma de expresión se desconocen hasta el momento.

La forma de definir a los individuos con hipercolesterolemia poligenica es encontrar colesterol de LDL > a percentilo 95 para su edad y sexo en los cuales se haya descartado una dislipemia secundaria o algunas de las otras hipercolesterolemias primarias.

Antecedentes familiares

Es esencial una evaluación cuidadosa de los antecedentes familiares para la valoración exhaustiva de una posible HF en general y de una HFHo en particular. En el caso de las mutaciones autosómicas dominantes (en genes receptor para LDL, PCSK9 y apoB), ambos progenitores son heterocigotos obligados y, por tanto, muestran niveles elevados de colesterol LDL (frecuentemente percentil > 95 según los criterios de edad y sexo específicos del país) y antecedentes familiares

positivos de ECVA prematura (< 55 años en varones y < 60 años en mujeres entre familiares de primer grado). En el caso de la hipercolesterolemia autosómica recesiva (debida a mutaciones en LDLRAP1), los progenitores pueden presentar niveles de colesterol LDL en el intervalo normal, y la determinación de un árbol genealógico extenso de la familia puede revelar un patrón autosómico recesivo heredado. El cribado en cascada familiar ofrece prospectivamente a los padres con HFHe la posibilidad de consejo genético e identificar a pacientes con HFHo al nacer, permitiendo así el inicio precoz del tratamiento. La identificación de la HFHo también puede guiar la detección en cascada «inversa» para progenitores y familiares a fin de identificar a los pacientes con HF.

Estudios genéticos

El estudio genético de HF no es necesario para el diagnóstico o el manejo clínico de la HF. Sin embargo, si se desea detectar la presencia de una mutación en los genes LDLR, APOB y PCSK9 responsables de HF debería realizarse el estudio genético, dado que en un paciente individual no puede determinarse clínicamente el defecto genético causal. Cuando la realización del estudio genético está disponible puede ofrecerse su realización a los pacientes con HF probable o definitiva sobre la base de su utilidad:

- Conocer el gen causal (LDLR, APOB, PCSK9)
- Diagnosticar la enfermedad en personas procedentes de familias con mutación conocida (diagnóstico “en cascada”)
- Diagnosticar la enfermedad en personas en las que el diagnóstico clínico es incierto.
- Realizar el diagnóstico diferencial con otras dislipemias primarias, particularmente con hiperlipemia familiar combinada o hipercolesterolemia poligénica

- Confirmar el diagnóstico clínico bioquímico en el caso índice
- Inducir mayor motivación del paciente y su familia para cumplir con los tratamientos

En los pacientes con bajo grado de sospecha de HF, como son los pacientes que tienen puntajes bajos en los scores diagnósticos (ej. los criterios de la Red holandesa de clínicas lipídicas, los de Simon Broome o los de MEDPED), no se debe realizar el estudio genético en el caso índice, debido a que la probabilidad de encontrar una mutación es muy baja. El estudio genético para HF debe realizarse en un laboratorio acreditado usando métodos estandarizados que identifiquen una mutación específica o realicen secuenciación exón por exón.

En cierto número no despreciable de casos puede presentarse discrepancia entre el genotipo clínico y los hallazgos del estudio genético. La falta de detección de mutaciones no descarta la presencia de HF, lo cual refleja las limitaciones del estudio genético. Se considera que entre el 20% y el 40% de los pacientes con HF definidas clínicamente no tienen mutaciones detectadas utilizando los métodos actuales. Si el estudio genético realizado en un paciente cuyo fenotipo sea fuertemente sugestivo de HF no detecta una variante, debe considerarse la presencia de una mutación no detectada localizada en algún otro gen que no se haya explorado aún. Por otro lado, si el estudio genético detecta una mutación causal pero el fenotipo no sugiere la presencia de HF, se realiza monitoreo del paciente cada dos a cinco años.

Dado que las consecuencias de la HF no dependen de la causa, los esfuerzos diagnósticos deben focalizarse en la identificación de individuos con hipercolesterolemia severa y de sus familiares. El estudio genético no es necesario para el diagnóstico o el tratamiento de los pacientes con HF. Estudios funcionales del rLDL resolverían completamente la identificación causal de HF, sin

embargo, estos estudios presentan alta variabilidad y no están disponibles para el laboratorio clínico.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS

La hipertrigliceridemia es un problema clínico frecuente que se observa en casi una cuarta parte de la población general adulta y frecuentemente se descubre como un hallazgo incidental en un examen de laboratorio. Su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas de forma paralela a la creciente epidemia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico que afecta a la población mundial. Su origen obedece a una sobreproducción y a una disminución del aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, que, en la gran mayoría de los casos, son la consecuencia de la asociación de factores genéticos y ambientales.

En la hipertrigliceridemia moderada se acumulan lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL y sus remanentes, y ocurre una alteración de la estructura y función del resto de lipoproteínas plasmáticas. Entre ellas, es destacable el aumento de la proporción de partículas LDL pequeñas y densas, y una disminución del tamaño y de la concentración de partículas HDL en el plasma, situación que, junto al acúmulo de partículas remanentes, tiene un alto potencial aterogénico. En consonancia con ello, los estudios epidemiológicos y de aleatorización mendeliana han demostrado que la hipertrigliceridemia es un potente predictor del riesgo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica y de la mortalidad por todas las causas.

En la hipertrigliceridemia severa, existe un acúmulo de quilomicrones y un alto riesgo de pancreatitis que requiere un tratamiento precoz y enérgico para prevenirla.

Las alteraciones del metabolismo de los triglicéridos (TG) presentan bases genéticas muy complejas. Las nuevas herramientas genéticas que permiten un abordaje más preciso de las enfermedades han permitido redefinir la HTG y modificar su clasificación englobándola en dos grupos: las HTG monogénicas (TG > 885 mg/dl) y las poligénicas (177 mg/dl-885 mg/dl) con un fenotipo más leve, pero con una clara influencia genética. En aproximadamente el 50% de pacientes que presentan HTG severa todavía no se ha encontrado la causa genética. Aparte de la inclusión de cada vez más genes en estudio,

Hiperquilomicronemia familiar (HTG monogenica)

El síndrome de *Hiperquilomicronemia Familiar* (SHQF) es un raro desorden hereditario, con una prevalencia inferior a un caso por cada millón de individuos, caracterizado por un desmejoramiento del clearance de las lipoproteínas plasmáticas ricas en Tg, lo que conduce a una severa hipertrigliceridemia y riesgo aumentado de pancreatitis.

Esto se debe a la pérdida de actividad de la Lipoprotein Lipasa a partir de mutaciones de genes que codifican para la síntesis de esta enzima o de sus moduladores. Los reportes iniciales involucraban solamente mutaciones de la LPL y de la Apo CII. Posteriormente se describieron mutaciones en los genes que codifican para Apo AV, o la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1), el factor de maduración de Lipasa 1 (LMF1), la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1) y la glicerol 3 fosfato deshidrogenasa 1 (G3PDH1), los cuales fueron también identificados como causales. La herencia es autosómica recesiva, por lo que la enfermedad sólo la presentan los homocigotos para la misma mutación y, en algunos casos, los heterocigotos compuestos. La frecuencia de heterocigotos en la población general es aproximadamente 1/500.

Es de señalar, que altos niveles de Tg son debidos con mayor frecuencia, al síndrome de Hiperquilomicronemia Multifactorial (SHQM). Este síndrome es el resultado de la combinación en diversas proporciones, de variantes predisponentes que van desde la pérdida de función por mutaciones heterocigotas en genes candidatos, asociado a comorbilidades que se sabe que elevan los TG plasmáticos (diabetes no controlada, hipotiroidismo, embarazo), factores del medio ambiente (como abuso de alcohol, dieta poco saludable) y ciertos medicamentos (como glucocorticoides, etinilestradiol, neurolepticos).

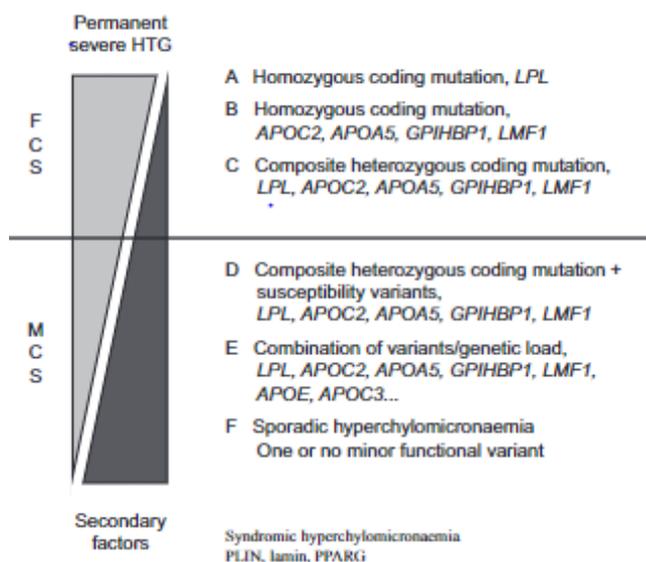
El SHQM también se caracteriza por un mayor riesgo de pancreatitis aguda (PA), pero la razón de probabilidades estimada es de 50, claramente inferior a la razón de probabilidades para el SHQF donde es de 360. Muchos pacientes con SHQF sufren recurrentes episodios de PA antes de que se haga el diagnóstico. La falta de toma de conciencia por parte de los médicos de urgencia y gastroenterólogos constituye una barrera clave para el diagnóstico de SHQF, lo que lleva a una baja tasa de derivaciones adecuadas y seguimiento.

El SHQF se caracteriza por concentraciones plasmáticas de TG muy elevadas. ($> 10 \text{ mmol / L}$ o 885 mg / dL en estado sin tratar). Un carácter clave característico es el plasma de aspecto lechoso. Aunque controvertido, se considera que la mayoría de los pacientes adultos con SHQF presentan tanto aumento de quilomicrones como de VLDL, y consecuentemente, muestran más a menudo dislipidemia fenotipo V que tipo I. Por lo tanto, el fenotipo de tipo I parece ser una característica poco sensible pero muy específica del SHQF en adultos. El fenotipo tipo I se encuentra con mayor frecuencia en niños con SHQF, que puede afectar la capacidad de la lipasa hepática para hidrolizar eficazmente VLDL-TG en niños y adolescentes. Los pacientes con SHQF también pueden experimentar complicaciones físicas incluyendo dolor abdominal, que puede variar en la intensidad desde leve a incapacitante. Además, tienen un alto riesgo de desarrollar PA grave recurrente, lo que

resulta en un aumento de la morbilidad y mortalidad. Otros síntomas clínicos incluyen xantomas eruptivos transitorios, que se presentan en <50% de las personas con SHQF, que a menudo aparecen en tronco y extremidades, lipemia retinalis, una aparición lechosa de los vasos retinianos, hepatoesplenomegalia por captación de TG por los macrófagos, síntomas neurológicos, como irritabilidad, problemas de memoria, demencia y depresión.

La carga genética aumenta progresivamente desde el SHQM, donde puede ser mínima, al SHQF, donde es máxima en portadores de mutaciones homocigotas o heterocigotos compuestos. El espectro completo se describe en el siguiente esquema

Figura Nª 10: Carga genética en el Síndrome de Quilomicronemia Familiar (FCS) versus Quilomicronemia Multifactorial (MCS)



Abreviaturas: LPL, lipoproteína lipasa; APOC2, apolipoproteína C2; APOA5, apolipoproteína A5; GPIHBP1, unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol proteína 1; LMF1, factor de maduración de lipasa 1; APOE, apolipoproteína E; APOC3, apolipoproteína C3; PPARG, receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas.

Fuente: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814>

El SHQF, a menudo se confunde con SHQM, con grandes divagaciones diagnósticas y terapéuticas. Una puntuación basada en características clínicas y paraclínicas puede ayudar a identificar a los pacientes con sospecha de SHQF, pero la identificación de las variantes genéticas causales confirma el diagnóstico.

La concentración de TG plasmáticos >10 mmol / L (885 mg / dL) durante varias semanas o meses es un criterio relevante que respalda el diagnóstico de SHQF. Los niveles plasmáticos de TG en SHQM tienen más variabilidad y son mucho más sensibles a la dieta y / o tratamiento con hipolipemiantes, mientras que en SHQF, la concentración de Tg mejora mínimamente con estas medidas. Además del fenotipo lipídico, algunas características clínicas también apoyan el diagnóstico de SHQF, en lugar del SHQM más común. El SHQF ocurre en pacientes más jóvenes, en su mayoría sin factores secundarios, excepto para el embarazo y el uso de estrógenos orales anticonceptivos, mientras que el SHQM ocurre típicamente en pacientes adultos con sobrepeso y con síndrome metabólico. Se propone una puntuación diagnóstica pragmática para el diagnóstico de SHQF, que podría ayudar a distinguir entre SHQF y SHQM, basado en ocho elementos biológicos / clínicos, incluido el historial de concentraciones plasmáticas de TG, la falta de factores secundarios (excepto para el embarazo y anticonceptivos orales estrogénicos), antecedentes de PA, sin antecedentes de hiperlipidemia familiar combinada y la edad al inicio de los síntomas.

La relación entre la Hiperquilomicronemia y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica no se comprende completamente. En el SHQF, la aterosclerosis prematura parece poco frecuente, a diferencia del SHQM en la que coexisten otras alteraciones lipídicas proaterogénicas.

Desde el Laboratorio, al perfil básico de lípidos se recomienda agregar la medida de apo B que contribuye a diferenciar la hiperlipidemia familiar combinada. La hiperlipidemia familiar combinada se asocia con valores de apo B mayores de 130 mg/dl mientras que el SHQF presenta

valores inferiores a 100 mg/dl.

El lipograma electroforético es una herramienta cualitativa, útil para evidenciar la presencia de QM, los cuales pueden visualizarse en diferentes estados de degradación. Este método, además, permite constatar si hay incremento de VLDL, lo cual indica la presencia de otro tipo de Hipertrigliceridemia. El gel de agarosa como soporte es el que menos interferencias ofrece en la electroforesis. Finalmente, se puede medir la actividad in vitro de la enzima LPL en plasma posheparínico por método radiométrico, accesible a laboratorios especializados. El método puede, a la vez, detectar la deficiencia de apoC-II como posible causa de la hipertrigliceridemia. La determinación es específica, aunque en varios casos la actividad de LPL no disminuye, lo cual sugiere que la causa podría residir en sus reguladores y no en la misma enzima.

El origen genético de las HTGG es complejo, y abarca desde formas con herencia mendeliana de origen monogénico hasta formas con herencia multifactorial de origen poligénico. Las formas monogénicas presentan un patrón de herencia autosómico recesivo, originado por variantes genéticas de pérdida de función en ambos alelos de uno de cinco genes: LPL, APOC2, GPIHBP1, APOA5 o LMF1, que están todos involucrados en el normal funcionamiento de la LPL. La mayoría de las variantes, 80%-90%, se describieron en el gen LPL, mientras que el 10%-20% restante comprende las presentes en los otros cuatro genes.

Las hipertrigliceridemias de origen monogénico son minoría (1%-7%). Por el contrario, es común observar el acúmulo de diversos polimorfismos de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) asociados con pequeñas elevaciones de los niveles de TG, lo que indica la naturaleza poligénica de la mayoría de las hipertrigliceridemias.

El análisis genético es necesario y confirmatorio, aunque no excluyente de diagnóstico de SHQF. Hasta que no se disponga de una terapia génica eficaz y segura, el tratamiento común y específico

de todos los síndromes de hiperquilomicronemia familiar se basa en la reducción radical de la grasa de la dieta (menos del 10% de las calorías diarias), que además debe ser sustituida por AG de cadena media. Éstos se absorben directamente en la sangre de la circulación portal, sin formar quilomicrones. También, hay que añadir suplementos de vitaminas liposolubles. El objetivo es mantener la concentración de triglicéridos por debajo de 1.000 mg/dl.

Hipertrigliceridemia familiar (HTG poligenica)

La hipertrigliceridemia familiar es un trastorno hereditario del metabolismo lipídico caracterizada por un aumento de triglicéridos (Tg) en plasma debido a una acumulación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La hipertrigliceridemia familiar se caracteriza por la acumulación en plasma de lipoproteínas VLDL sintetizadas en el hígado de tamaño mayor de lo normal y con mayor contenido en Tg, pero no necesariamente de un aumento significativo de apolipoproteína B100 (apo B).

La hipertrigliceridemia familiar es una alteración relativamente frecuente. Su prevalencia estimada está en torno al 0,5-1% de la población general y del 5% entre los supervivientes de infarto de miocardio. Aunque el defecto bioquímico no está identificado, la consecuencia metabólica es el aumento de la síntesis hepática de Tg, sin aumento paralelo de la síntesis de la apo B lo que provoca una mayor secreción al plasma de VLDL, de tamaño superior al normal y con un alto contenido en Tg (fenotipo IV de la clasificación fenotípica de la OMS). Este hecho conduce a una hipertrigliceridemia si el aclaramiento no es eficiente.

En la hipertrigliceridemia familiar, las VLDL grandes son metabolizadas de forma deficiente por la enzima lipoprotein lipasa (LpL), ya sea debido a la presencia de defectos menores en la enzima o por alteraciones estructurales de las propias VLDL, lo que ocasiona una disminución de la

afinidad de la partícula hacia la LpL. También cabe la posibilidad de que un aumento importante de la síntesis hepática de VLDL sature la capacidad de la LpL, que al ser igualmente responsable de la hidrólisis de los Tg de los Qm daría lugar a que se eleven también los Qm ocasionando una hipertrigliceridemia con fenotipo V.

Por otra parte, el alargamiento de la vida media de las VLDL favorece la transferencia de ésteres de colesterol desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hacia las VLDL, proceso mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), y que explica las concentraciones bajas de colesterol de HDL característica de esta enfermedad. La lipólisis defectuosa de las VLDL provoca una menor formación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con lo que el colesterol LDL de los pacientes con hipertrigliceridemia familiar es habitualmente bajo. Este hecho ayuda a diferenciar esta alteración de la hiperlipemia familiar combinada, en la que el colesterol LDL suele hallarse elevado.

La enfermedad se manifiesta a partir de la segunda década de la vida, y en la mayor parte de los casos es asintomática, basándose por tanto el diagnóstico en el hallazgo de hipertrigliceridemia. El valor de normalidad de la concentración sérica de Tg para el diagnóstico de la hipertrigliceridemia se establece en 2,26 mmol/L (200 mg/dL), aunque el Third Report of the National Cholesterol Education Program (ATPIII) acuña el concepto de hipertrigliceridemia límite para valores comprendidos entre 1,72–2,26 mmol/L (150–200 mg/dL).

En la hipertrigliceridemia familiar, la concentración de Tg, suele encontrarse entre 2,26-5,70 mmol/L (200-500 mg/dL), sin acompañarse de elevaciones de colesterol de LDL. La expresión fenotípica suele ser fenotipo IV (caracterizado por elevación de VLDL) y más raramente fenotipo V (con elevación de VLDL y Qm) de la clasificación de la OMS. Esta elevación de los Tg puede desenmascarse o agravarse cuando concurren otras causas de hipertrigliceridemia con las que se

asocia con frecuencia la enfermedad.

Las más frecuentes son obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, hiperuricemia y resistencia insulínica. También la agravarán otras causas tales como una dieta rica en hidratos de carbono, ingesta de alcohol o administración de estrógenos, glucocorticoides, diuréticos o betabloqueantes.

Las manifestaciones clínicas dependen de la concentración de Tg que presenten los afectados. Así, con concentraciones inferiores a 5,70 mmol/L (500 mg/dL) la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones externas de la enfermedad. En cambio, las infrecuentes concentraciones superiores a 11,40 mmol/L (1.000 mg/dL) en esta enfermedad pueden acompañarse de dolor abdominal, xantomas eruptivos, lipemia retinal, y hepatoesplenomegalia, con riesgo elevado de pancreatitis.

El defecto genético responsable de la enfermedad es aún desconocido, aunque existen diversos genes candidatos y no se ha podido identificar una alteración o mutación única. Se ha observado que en los pacientes afectados las mutaciones en el gen de la LpL son frecuentes y dan lugar a una enzima con actividad disminuida. El gen de la LpL es particularmente propenso a mutaciones y se han descrito cerca de 40 mutaciones de este gen de las que algunas se localizan en el segmento C terminal (residuos 313 a 448) y alteran la función del ligando, y otras en el dominio N (del residuo 1 al 312), que deprimen la función enzimática lipolítica y disminuyen el catabolismo de VLDL, lo que ocasiona la acumulación de estas partículas en el plasma y la disminución de las HDL. No obstante, desconocemos por el momento el peso específico que estas mutaciones tienen como causa de la hipertrigliceridemia familiar.

Se conocen tres mutaciones localizadas en el dominio N. De ellas la Asp9Asn y la Asn291Ser, cuya prevalencia en su forma heterocigota es del 3-5%, se asocian a un aumento del 20-30% de los Tg

séricos, una reducción de colesterol de HDL y un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (riesgo relativo: 1,3). Por otra parte, la Gly188Glu, la menos frecuente (1/ 1.000), es la que más deprime la actividad enzimática, induce un mayor aumento de los Tg (80%), una mayor disminución del colesterol de HDL y un aumento más importante del riesgo coronario (riesgo relativo: 5).

El polimorfismo Ser447Ter, que se localiza en la zona C terminal y afecta la función del ligando, reviste un especial interés porque, además de ser la más frecuente (su prevalencia en la población general es del 20%), se asocia a concentraciones relativamente mayores de las HDL, menor aumento de los Tg (8%) y consecuentemente menor riesgo de enfermedad coronaria (riesgo relativo: 0,8). Este efecto menos aterogénico se atribuye a su mayor afinidad por los receptores, lo cual facilita la eliminación de las partículas remanentes de VLDL.

En la era de la genómica, se ha comprobado que la HTG familiar, si bien podía agruparse en familias, tenía una herencia poligénica en la que el fenotipo estaba determinado por factores ambientales concomitantes. De ahí su inclusión en el grupo de las HTG poligénicas. Clínicamente, se caracterizan por HTG moderadas, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular, y en raras ocasiones, por HTG severas con riesgo de pancreatitis agudas. El tratamiento se basará en controlar los factores ambientales, implementar medidas higiénico-dietéticas y, en ocasiones, fármacos,

Estrategia diagnóstica: sospechamos la existencia de hipertrigliceridemia familiar en aquellos pacientes que presenten repetidamente, como mínimo en dos ocasiones en ayunas, concentraciones de Tg plasmáticos superiores a 2,26 mmol/L (200 mg/dL) y de colesterol de LDL inferiores al percentil 95 de la población de referencia según edad y sexo, expuestas en el documento “Recomendaciones para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar”. Deben descartarse y

excluirse todas las posibles causas secundarias de hipertrigliceridemia. Además, es característico encontrar concentraciones de colesterol de HDL disminuidas, $< 1,03 \text{ mmol/L}$ ($< 40 \text{ mg/dL}$), y de apo B $< 1,20 \text{ g/L}$ ($< 120 \text{ mg/dL}$). El diagnóstico se completará con el estudio del perfil lipídico a los familiares de primer grado mayores de 20 años, y se confirmará cuando dos o más familiares de primer grado, paciente incluido, presenten fenotipo IV no debiendo éstos presentar ningún otro patrón fenotípico diferente al descrito.

FORMAS MIXTAS DE HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

Hiperlipemia Familiar Combinada

La hiperlipemia familiar combinada (HFC) es la forma más prevalente de dislipidemia familiar con un origen multigénico y un patrón de herencia complejo. A este respecto, la HFC es un trastorno lipídico primario oligogénico debido a la interacción de variantes y mutaciones genéticas con factores ambientales. Los pacientes con HFC tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y, con frecuencia, presentan otras alteraciones metabólicas asociadas. A pesar de su relevancia en la prevención cardiovascular, la HFC suele estar infradiagnosticada y, recurrentemente, infratratada.

La hiperlipidemia familiar combinada (HFC) es el trastorno heredado más frecuente del metabolismo lipídico asociado con hiperlipidemia mixta y enfermedad cardiovascular (ECV) prematura. Fue descrita por Goldstein en 1973 al estudiar familias de supervivientes de infarto de miocardio (IM). Aunque se puede presentar en los niños, habitualmente se expresa a partir de la segunda década de la vida con hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia, con una gran variación

fenotípica intraindividual e interindividual, como respuesta a la interacción entre factores genéticos y ambientales como la alimentación, el aumento del peso corporal, el consumo de alcohol y el tiempo de evolución.

Se estima una prevalencia del 1-2% en la población general. La prevalencia de la HFC es hasta el 20% en los supervivientes de un IM menores de 60 años y alcanza el 38% en los que sobreviven a un IM antes de los 40 años. Frecuentemente se asocia con numerosas anormalidades metabólicas, como hipertensión arterial (HTA), resistencia a la insulina, diabetes mellitus (DM) tipo 2, obesidad central, esteatosis hepática y síndrome metabólico.

Desde el punto de vista genético, no hay una única alteración que explique este trastorno. Se han identificado al menos 35 genes, entre los cuales el más destacado es el gen USF1 (upstream stimulatory factor 1) que se encuentra en la región 1q21-233. Este gen, descrito en familias de origen finlandés con hipertrigliceridemia e HFC, desempeña una función clave no sólo en el metabolismo lipídico sino también en la regulación del metabolismo de la glucosa. Uno de los mecanismos por el cual produce hipertrigliceridemia parece ser mediante el aumento de la proteína de transferencia microsomal (MTP) encargada de ensamblar los TG con la apoproteína B, incrementando de esa forma la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Como consecuencia de estas alteraciones genéticas, los pacientes con HFC tienen una captación reducida de los ácidos grasos libres (AGL) procedente de la lipólisis de los triglicéridos (TG) en el tejido adiposo. Esto ocasiona un mayor flujo de AGL hacia el hígado, lo que facilita la sobreproducción hepática de apolipoproteína B (apo B) y la síntesis de TG en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Por otra parte, las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático permanecen más tiempo en plasma. Además, hay un predominio de

partículas LDL pequeñas y densas.

El mayor defecto parece ser la sobreproducción de TG por el hígado debido a una disminución de la oxidación de los ácidos grasos con derivación de estos últimos hacia la síntesis de TG. También se observa una disminución en la actividad de la LPL y una re esterificación alterada de los ácidos grasos en el tejido adiposo.

Por último, como se identificó en estudios recientes, también existe un defecto en la depuración del LDL que se localizaría a nivel del receptor, ya que los pacientes con HFC presentan niveles elevados de PCSK9.

Debido a su heterogeneidad, complejidad y falta de defectos genéticos específicos, clínicos o bioquímicos que la definan, no hay unanimidad en los criterios diagnósticos. Para establecer el diagnóstico es necesario el estudio de los antecedentes familiares tanto lipídicos como cardiovasculares, así como la exclusión de otras causas de hiperlipidemias secundarias. Los pacientes con HFC suelen presentar hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia moderada, con variabilidad en la expresión lipídica tanto en el propio individuo como en sus familiares de primer grado y ECV prematura en la familia. Una característica es que los niveles de colesterol y TG son muy variables en el tiempo. También suelen estar elevados los niveles de apo B (> 120 mg/dl) y con frecuencia existe un colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) inferior a 40 mg/dl. En la HFC no se observan xantomas tendinosos, aunque pueden presentar arco corneal y xantelasmas.

Criterios diagnósticos de la hiperlipidemia familiar combinada

1. Persona afectada

- En adultos: colesterol total > 240 mg/dl (o c-LDL > 160 mg/dl) y/o triglicéridos > 200 mg/dl
- En menores de 20 años: colesterol total > 200 mg/dl (o c-LDL > 130 mg/dl) y/o triglicéridos > 120 mg/dl
- Descartar causas secundarias: índice de masa corporal > 35 kg/m², HbA1c > 10%, hipotiroidismo no controlado y/o etilismo (> 40 g alcohol/día)

2. Familia afectada

- Dos o más miembros de primer grado (padres, hermanos, hijos) afectados de hiperlipidemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipidemia mixta (IIb) o hipertrigliceridemia (IV)
- Se excluyen familias con xantomas tendinosos y/o cifras de c-LDL > 300 mg/dl en 2 o más familiares de primer grado con fenotipo IIa
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (< 60 años).

(Adaptado de Red temática en hiperlipidemias genéticas G03/108 del ISCIII)

En la actualidad, el diagnóstico se basa principalmente en los niveles de TG y apoB, ya que la elevación de esta última es una constante en estos pacientes y se realiza cuando al menos dos miembros de una misma familia presentan TG por encima de 131.25 mg/dl y apoB mayor de 120 mg/dl.

Debido a su carácter genético y a su elevada aterogenicidad, la estratificación del riesgo cardiovascular (RCV) mediante las tablas de Framingham o el SCORE puede estar infraestimado en estos pacientes. Las guías europeas para el manejo de las dislipidemias y de prevención de la ECV clasifican a los pacientes con hiperlipidemias familiares de RCV alto, por lo que el objetivo

de control lipídico es un c-LDL < 100 mg/dl. El RCV es muy alto cuando los pacientes con HFC tienen además ECV documentada, enfermedad renal crónica moderada o grave, DM, o lesión de órgano diana. En estas situaciones el objetivo de control lipídico es un c-LDL < 70 mg/dl, o una reducción > 50% de los niveles iniciales, cuando no se pueda alcanzar este objetivo. Si la determinación de apo B está disponible, en los pacientes con RCV alto y muy alto se podrían fijar como objetivo secundario unos niveles < 100 mg/dl y < 80 mg/dl, respectivamente.

Disbetalipoproteinemia Familiar

La disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III es una hiperlipemia mixta grave consecuencia de la acumulación de partículas remanentes de quilomicrones y VLDL en plasma, también llamadas β -VLDL. Se produce por un defecto en el reconocimiento por parte de los receptores hepáticos LDL y LRP de las β -VLDL. Mutaciones en el gen de *APOE*, especialmente los sujetos homocigotos para el alelo $\epsilon 2/\epsilon 2$, son las responsables de esta falta de reconocimiento por los receptores.

La disbetalipoproteinemia representa el 2-5% de las dislipidemias mixtas observadas en Unidades de Lípidos, es altamente aterogénica y predispone a la ateromatosis difusa, ya sea coronaria, vascular periférica o carotídea, por lo que es necesario un diagnóstico y tratamiento precoces. La presencia de hipertrigliceridemia, con cocientes colesterol no HDL / apolipoproteína B > 1,43 (en mg / dl) seguida de genotipado de APOE es el método de elección en el diagnóstico de disbetalipoproteinemia. Es una dislipidemia que responde bien al tratamiento higiénico-dietético, aunque la combinación de estatinas y fenofibrato suele ser necesaria para conseguir un control óptimo.

La apolipoproteína E en el plasma es principalmente transportado por los Qm, las VLDL y las HDL. Cuando se asocia con estas lipoproteínas la apo E sirve como ligando para el receptor de LDL y el LRP. En humanos, 3 isoformas comunes de apo E han sido descritas, designadas E2, E3 y E4. Apo E2 y Apo E3 difieren a partir de la forma más frecuente E3 por la sustitución de un solo amino ácido debido a una mutación puntual, confiriendo una carga más acida o más básica a la proteína.

El alelo Apo E-2 en posiciones 112 y 158 tiene 2 residuos de cisteína, Apo E-3, que se encuentra en 60-80% de caucásicos, tiene un residuo de cisteína en posición 112 y una arginina en 158. El alelo Apo E-4 tiene dos argininas, una en posición 112 y otra en 158. En comparación con Apo E-3, Apo E-2 tiene afinidad reducida por el LDLR y en cambio apo E-4 la tiene aumentada. Sin embargo, los portadores de Apo E-4 presentan mayor riesgo de enfermedad coronaria y de enfermedad de Alzheimer prematura, lo cual agrega interés biomédico a esta forma de Apo E.

Los cambios de aminoácidos arginina y cisteína en posiciones 112 y 158 producen modificaciones en la afinidad de los RLP por el receptor de LDL, en los niveles de colesterol plasmático de los portadores, y de su riesgo coronario.

Al comparar con la isoforma apo E3, la apoE2 tiene una afinidad marcadamente reducida (<1%) para el receptor LDL. Solamente una modesta acumulación de lipoproteínas remanentes enriquecidas en colesterol tanto de origen hepático como intestinal, o Beta-VLDL es observado en la mayoría de los homocigotas para E2/E2, lo cual no es suficiente para elevar los niveles de colesterol y TG plasmáticos por encima de lo normal. Sin embargo, en individuos con predisposición genética, hormonal o factores ambientales, este fenotipo es asociado con disbetalipoproteinemia, también conocida como hiperlipemia fenotipo III. La

disbetalipoproteinemia se caracteriza por TG séricos aumentados y remanentes de lipoproteínas ricas en colesterol (en su mayoría IDL y remanentes de Qm) también conocidas como partículas Beta-VLDL.

La disbetalipoproteinemia se asocia con enfermedad cardiovascular prematura lo que demanda un manejo terapéutico agresivo. Es una dislipidemia mixta que se caracteriza por una relación aproximadamente igual de los niveles de TG y colesterol (colesterol total aproximadamente entre 250 y 450 mg/dl y TG entre 250 y 900 mg/dl) y un índice Apo B/ Colesterol total bajo (< 0.33). El colesterol LDL medido directamente es menor que el calculado debido a una deficiente conversión de VLDL a LDL. Además, un índice colesterol VLDL/TG $> 0,3$ es indicativo de disbetalipoproteinemia. La presencia de una banda ancha en la electroforesis es diagnóstico, pero esta es encontrada en menos del 50% de los casos. La enfermedad se presenta generalmente en la adultez en el hombre y en la menopausia en la mujer. Pueden presentar xantomas tuberosos y estriatas palmaris, siendo esta última patognomónica de la enfermedad.

Los factores secundarios requeridos para la expresión de la disbetalipoproteinemia incluyen variantes de susceptibilidad genética adicionales, factores hormonales o factores ambientales tales como obesidad, diabetes tipo 2, género femenino, drogas que afectan el metabolismo de lipoproteínas ricas en TG, consumo de alcohol o hipotiroidismo.

Además, una combinación de fenotipo E2/E2 y factores genéticos adicionales asociados con enfermedades tales como Hipercolesterolemia familiar, Hiperlipemia Familiar Combinada, o Hipertrigliceridemia familiar, pueden determinar la expresión de disbetalipoproteinemia. Es importante excluir causas secundarias de disbetalipoproteinemia como el mieloma múltiple y el lupus eritematoso sistémico que pueden imitar la enfermedad incluyendo la presencia de xantomas.

Los pacientes con disbetalipoproteinemia tienen un riesgo incrementado de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular periférica, aun cuando la concentración de colesterol LDL es baja. La Beta-VLDL es una partícula aterogénica captada por monocitos-macrófagos los que rápidamente se convierten en células espumosas. Adicionalmente, estas lipoproteínas remanentes inducen la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno contribuyendo al estado protrombótico. Los varones homocigotos para E2/E2 presentan enfermedad coronaria en la 4ª o 5ª década de vida y tienen predisposición para la enfermedad vascular periférica.

HIPOLIPEMIAS PRIMARIAS

Son trastornos genéticos de mucha menor frecuencia que las hiperlipemias primarias. Cursan con niveles muy bajos y en algunos casos ausentes de lipoproteínas circulantes. Dentro de este grupo, se destacan la abetalipoproteinemia, la hipobetalipoproteinemia familiar y las hipoalfalipoproteinemias.

a) Abetalipoproteinemia

Es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva de muy baja incidencia que se manifiesta desde la infancia. Se caracteriza por la ausencia total de producción de quilomicrones, VLDL, IDL y LDL, con concentraciones plasmáticas de triglicéridos y colesterol total extremadamente bajas. El defecto radica en una deficiencia en la actividad de la proteína de transferencia microsomal (MTP), que participa en el ensamblaje de las lipoproteínas en el intestino y en el hígado. Hasta el momento, se han descrito 33 mutaciones diferentes en el gen que codifica para la subunidad mayor de la MTP en pacientes con abetalipoproteinemia. Las manifestaciones clínicas consisten en

esteatorrea, malabsorción de vitaminas liposolubles y graves alteraciones neurológicas, oculares, musculares y hematológicas.

b) Hipobetalipoproteinemia Familiar

Es un síndrome autosómico dominante cuya frecuencia en la forma heterocigota es de aproximadamente 1/500 – 1/1.000. Estos individuos pueden cursar la patología en forma asintomática o presentar hígado graso con elevación de las transaminasas, malabsorción intestinal y/o intolerancia a las grasas. Se caracterizan por presentar concentraciones bajas de colesterol total, CLDL y apo B. Las mutaciones que llevan a hipobetalipoproteinemia familiar causan una interrupción de la transcripción del gen de la apo B, con lo que se forman apo B truncadas que pueden o no secretarse al plasma con las lipoproteínas. La forma homocigota de la patología es muy poco frecuente y se asemeja a los pacientes con abetalipoproteinemia tanto en las manifestaciones clínicas como en las alteraciones lipídicas.

c) Hipoalfalipoproteinemias

Entre las hipoalfalipoproteinemias primarias, se incluyen distintas condiciones que se caracterizan por presentar niveles de C-HDL bajos o muy bajos. Entre las más conocidas, se encuentran la enfermedad de Tangier, la deficiencia familiar de lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) y la enfermedad de ojo de pescado.

- Enfermedad de Tangier: Alteración autosómica recesiva que se caracteriza por concentraciones de C-HDL extremadamente bajas. La mutación se encuentra en el gen que codifica para el transportador ATP Binding Casette clase A tipo I (ABCA1), el cual participa en el eflujo del colesterol desde los tejidos periféricos hacia las HDL. Las manifestaciones clínicas se encuentran asociadas al depósito de ésteres de colesterol en tejidos del sistema retículo endotelial y a una

neuropatía periférica. Esta enfermedad se halla asociada a mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura.

- Deficiencia familiar de LCAT: Esta condición se caracteriza por la ausencia de actividad de esta enzima. Los pacientes se caracterizan por presentar bajas concentraciones de colesterol esterificado en sangre y se producen alteraciones en la composición, estructura y concentración de todas las lipoproteínas. Puede acompañarse de opacidad de las córneas, anemia, proteinuria e insuficiencia renal. A pesar del bajo nivel de C-HDL, se ha demostrado que estos pacientes no presentan un mayor riesgo cardiovascular, salvo cuando hay falla renal.

- Enfermedad de ojo de pescado: Existe una deficiencia parcial de la actividad de la LCAT. Se acompaña de niveles bajos de C-HDL y de aumento de triglicéridos. La concentración de colesterol esterificado en las lipoproteínas con apo B se encuentra conservada, no así en las HDL. Es característica la opacidad de la córnea, que aumenta con la edad, como único signo clínico a diferencia de la deficiencia familiar de LCAT cuyo cuadro es más florido. Actualmente, su relación con aterosclerosis prematura se encuentra en discusión.

Referencias

Ana Cenarro, Ana M. Bea, Irene Gracia-Rubio, Fernando Civeira. Disbetalipoproteinemia y otras alteraciones relacionadas con la apolipoproteína E. *Clinica e Investigacion en Aterosclerosis*. Vol 33, Supp 2, Mayo (2021): 50-55.

Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos (2019). <https://www.sociedadargentinelipidos.com/guias>

Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimóne L, Díaz-Díaz JL, Muñoz MT y otros. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España. Documento de consenso. *Atención Primaria*, (2015), 37(1): 56-65.

JA. Aguilar Doreste y M. Esteban Salán. Recomendaciones para el diagnóstico de la hipertrigliceridemia familiar primaria. *Química Clínica* (2007); 26 (1) 40-43.

Ascaso JF, Mata P, Arbona C, Civeira F, Valdivielso P y Masana L. Hipercolesterolemia familiar homocigota: adaptación a España del documento de posición del grupo de consenso sobre hipercolesterolemia familiar de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl.* (2015); 27(2):80-96.

Arteaga A, Cuevas A, Rigotti A, González F, Castillo S, Mata P y Alonso R. Hipercolesterolemia familiar heterocigota: diagnóstico molecular y terapia hipolipemiente combinada. Caso clínico. *Rev Méd Chile* (2007); 135: 216-220.

Philippe Moulin Robert, Dufour Maurizio, Averna Marcello, Arca Angelo B Cefalù, Davide Noto, Laura D' Erasmo, Alessia Di Costanzo, Christophe Marçai,s, Luis Antonio Alvarez-Sala Walther, Maciej Banach, Jan Borén, Robert Cramb, Ioanna Gouni-Berthold, Elizabeth Hughes. Colin Johnson, Xavier Pintó, Željko Reiner, Eric Bruckert. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275 (2018:) 265-272.

Yuan G, Al Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* (2007); 176:1113-20.

Pedro-Botet J, Climent E, Gabarró N and Millán J. Hiperlipemia familiar combinada / hiperlipemia mixta poligénica. [https://doi.org/10.1016/j.arteri.\(2020\).12.013](https://doi.org/10.1016/j.arteri.(2020).12.013)

Mata P, Alonso R, Ruíz-García A, Díaz-Díaz JL, González N, Gijón-Conde T, Martínez-Faedo C, Morón I, Arranz E, Aguado R, Argueso R y Perez de Isla L. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. *Aten Primaria*. (2014); 46(8):440-446.

Gail P. Jarvik, John D. Brunzell, Arno G. Motulsky Frequent Detection of Familial Hypercholesterolemia Mutations in Familial Combined Hyperlipidemia.. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* Vol. 52, No. 19, (2008):1554–6.

Xavier Pintó. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo de los triglicéridos: de la fisiopatología a la práctica clínica. *Introducción Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 33 (2021).

Gaddi A, Cicero AFG, Odoó FO, Poli AA, Paoletti R. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vascular Health and Risk Management* (2007):3(6) 877–886.

(Pablo Corral, Walter Masson, Alberto Cafferata, Cecilia Closs, Virginia Bañares, Laura Schreier, Gabriela Berg, Juan Patricio Nogueira. Diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia grave: Documento de Posición. *Rev. Arg. de Lípidos* - Vol. 2 (3) (2018) (25-36).

Wikinski R, Schreier L, Berg G, Brites F, Lopez G, Gonzalez A, Zago V. Lipoproteínas remanentes aterogénicas en humanos. *Medicina*; (2010); 70: 375-380.

María Florencia Decarlíni. Juan Patricio Nogueira. Manejo del riesgo residual en la hiperlipidemia familiar combinada. *Rev. Arg. de Lípidos*. Vol. 2 (1) (2018) (17-30)

Kei A, Miltiadous G, Bairaktari E, Hadjivassiliou M, Cariolou M, Elisaf M.
Dysbetalipoproteinemia: Two cases report and a diagnostic algorithm. *World J Clin Cases*; (2015),
3(4): 371-376.

HIPERLIPEMIAS

SECUNDARIAS

Las *Hiperlipemias Secundarias* son las dislipemias más frecuentes y se asocian a un amplio espectro de situaciones fisiológicas, desórdenes metabólicos y patologías. También se describen dislipemias secundarias al uso de ciertas drogas como corticoides, betabloqueantes, diuréticos, antirretrovirales, etc. y al consumo de alcohol o tabaco. En muchos casos, se conoce el mecanismo que genera la dislipemia aunque en algunos no. No obstante, siempre se observa que al tratar la causa primaria los niveles alterados de lípidos se corrigen parcial o totalmente. A continuación, se describirán las causas secundarias más frecuentes de dislipemia en nuestro medio y su mecanismo fisiopatológico.

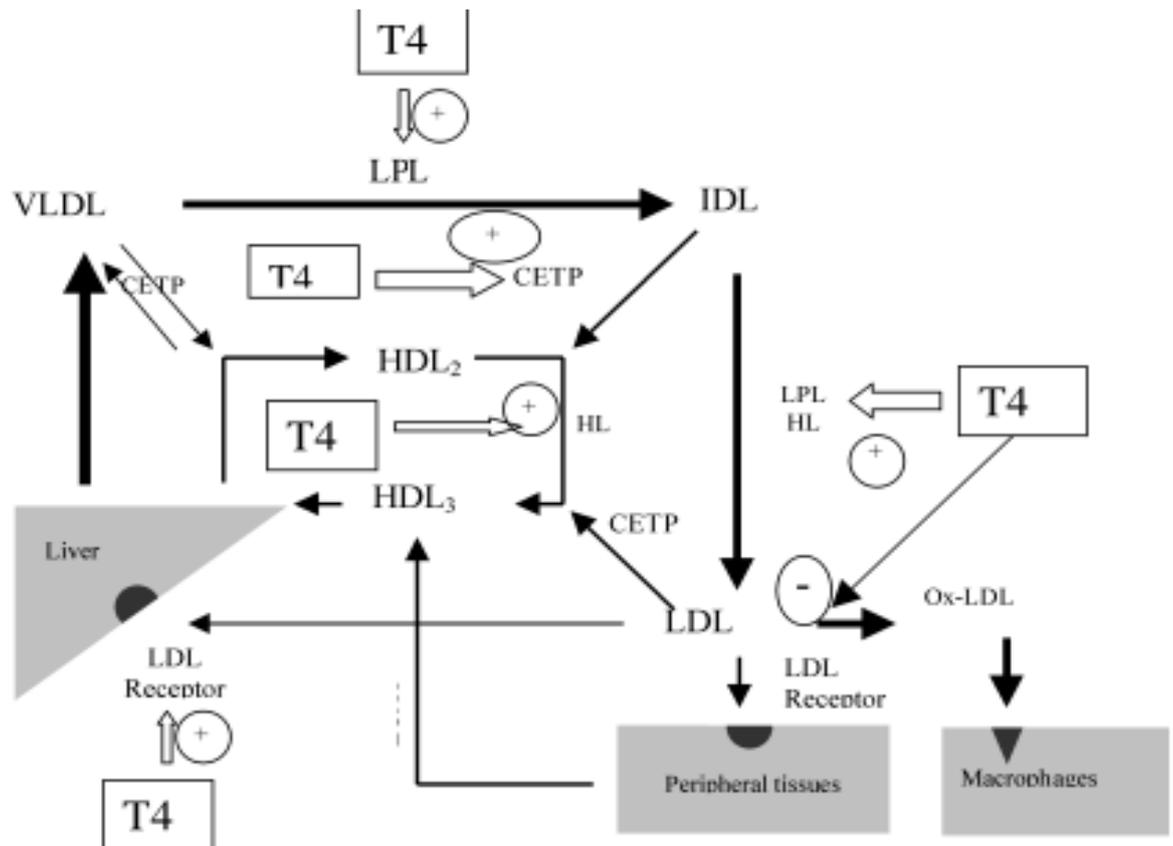
ENFERMEDAD TIROIDEA

Es bien conocido que las alteraciones en la función tiroidea resultan en cambios en la composición y transporte de lipoproteínas.

Las hormonas esteroideas estimulan la síntesis hepática de novo del colesterol por inducción de la 3 hidroxil-3metil-glutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, que cataliza la conversión de HMG CoA a mevalonato, el primer paso en la biosíntesis del colesterol. Esto resulta en un incremento de la concentración intracelular del colesterol en el hipertiroidismo y una disminución en el hipotiroidismo. Adicionalmente, las hormonas tiroideas activan el receptor para LDL; el promotor del gen receptor de LDL contiene un elemento respondedor a hormona tiroidea, el cual permite que T3 (triiodotironina) regule positivamente la expresión génica del receptor para LDL. Más aun, las hormonas tiroideas estimulan la proteína de transferencia de esteres de colesterol (PTCE), una enzima que transporta esteres de colesterol desde las HDL2 hasta las VLDL y triglicéridos en la dirección opuesta. Finalmente, las hormonas tiroideas estimulan la lipoprotein lipasa(LPL), la cual

cataboliza las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la lipasa hepática(LH), la cual hidroliza HDL2 a HDL3.

Figura Nª11: Acción de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo lipídico



Fuente: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17018450/#:~:text=2002%20Oct%2DDec,10.14310/horm.2002.1170>

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es un desorden metabólico común en la población, especialmente en mujeres de edad avanzada. Los niveles de colesterol total y colesterol LDL tienden a aumentar a medida que

la función tiroidea declina. Por lo tanto, el hipotiroidismo constituye una causa significativa de dislipidemia secundaria.

Hipotiroidismo Clínico

En el hipotiroidismo manifiesto, a pesar de la actividad reducida de la HMG CoA reductasa, se observa frecuentemente un incremento en la concentración de colesterol sérico total, debido principalmente al aumento de colesterol de las LDL e IDL. La actividad disminuida del receptor para LDL resulta en un catabolismo disminuido mediado por receptor de LDL e IDL y es la causa principal de hipercolesterolemia observada en el hipotiroidismo. La hipertrigliceridemia asociada con incrementos de VLDL y ocasionalmente quilomicronemia en ayunas son encontradas menos comúnmente en esta población. Estos cambios son atribuibles a la disminución de la actividad de LPL, lo cual resulta en una disminución en el clearance de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las partículas de VLDL e IDL en el hipotiroidismo son ricas en colesterol y Apo E semejante a las partículas beta-VLDL de la hiperlipoproteinemia tipo III. No sorprende que pacientes homocigotos para el alelo E2/E2 puedan desarrollar el síndrome clínico completo de la hiperlipoproteinemia.

Los pacientes con hipotiroidismo habitualmente exhiben niveles altos de colesterol HDL debido principalmente a una concentración incrementada de partículas de HDL2. La actividad disminuida de la CETP resulta en una transferencia reducida de esteres de colesterol desde las HDL hacia las VLDL, así se incrementan los niveles de colesterol de HDL. Además, la actividad disminuida de la LH conduce a un catabolismo disminuido de partículas de HDL2. Los niveles de lipoproteína a (Lpa), los cuales constituyen un factor de riesgo independiente de riesgo cardiovascular, están también elevados en los pacientes hipotiroideos.

Las anormalidades arriba descriptas del metabolismo lipídico asociadas con hipotiroidismo manifiesto pueden predisponer al desarrollo de enfermedad arterial coronaria aterosclerótica.

Además, el hipotiroidismo puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis por otros mecanismos tales como: a) la función tiroidea disminuida no solamente incrementa el número de partículas de LDL sino que también promueve la oxidabilidad de las LDL, una razón obvia, siendo que T4 tiene tres sitios de unión específicos sobre apolipoproteína B e inhibe la oxidación de LDL in vitro. B) la falla tiroidea está acompañada por un incremento en los niveles de homocisteína plasmática con su conocido efecto adverso sobre el sistema cardiovascular. C) el hipotiroidismo está fuertemente asociado con hipertensión arterial, especialmente diastólica, vía activación simpática y adrenal y rigidez aortica incrementada. D) la insuficiente concentración de hormonas tiroideas induce un estado de hipercoagulabilidad. Una relación precisa entre el hipotiroidismo manifiesto y la enfermedad arterial coronaria no ha sido bien confirmada, aunque datos que unen estas dos condiciones han sido demostrados en estudios de autopsia.

La terapia sustitutiva con L-tiroxina mejora significativamente las anormalidades arriba descriptas del metabolismo de lípidos e incrementa la previamente baja excreción biliar de colesterol. Se observa una disminución de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y Lpa. En general los cambios en las lipoproteínas séricas en los pacientes hipotiroideos están correlacionados con cambios en T4 libre. Normalmente, lleva de 4 a 6 semanas de terapia de reemplazo con tiroxina para corregir la dislipidemia en el hipotiroidismo manifiesto.

Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico (HS) definido como el estatus clínico de niveles séricos ligeramente elevados de TSH (hasta 10 mU/lt) con niveles normales de T4 libre y T3 libre, es un desorden más común que el hipotiroidismo manifiesto con una alta prevalencia en mujeres y en sujetos de edad avanzada. Los pacientes con HS tienden a tener niveles altos de colesterol total, colesterol LDL,

Apo B y Lpa, mientras que los niveles de colesterol HDL, triglicéridos y apolipoproteína A1 no difieren significativamente de los controles eutiroides. Ciertos estudios han indicado que el HS ha sido asociado con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular. Varios estudios han mostrado resultados conflictivos respecto al efecto de la terapia sustitutiva con levotiroxina sobre los parámetros lipídicos en pacientes con HS.

Hipertiroidismo subclínico y clínico

Independientemente de la actividad incrementada de la HMG-CoA reductasa, los niveles de colesterol total, colesterol LDL, Apolipoproteína B y Lpa tienden a disminuir en pacientes con hipertiroidismo clínico o subclínico debido a una excreción incrementada de colesterol biliar y principalmente debido a una expresión incrementada del gen que codifica para el receptor LDL resultando en una disminución del catabolismo de las partículas de LDL. Además, los niveles de HDL están también disminuidos en el hipertiroidismo debido a un incremento de la CETP que media la transferencia de ésteres de colesterol desde las HDL hacia las VLDL y a un incremento de la LH que media el catabolismo de HDL2. Los niveles de remanentes de triglicéridos permanecen sin cambios. El tratamiento del hipertiroidismo resulta en la restauración de las alteraciones del metabolismo lipídico arriba mencionadas. Además, el hipertiroidismo resulta en una oxidabilidad mejorada de las LDL, lo cual está estrictamente relacionado con los niveles de T4 libre. El hipertiroidismo constituye no solamente una causa adquirida de hipo betalipoproteinemia sino que también puede ser la causa subyacente de una mejora inesperada de la mejora del perfil lipídico de pacientes hiperlipémicos.

ENFERMEDAD HEPÁTICA ALCOHÓLICA

El espectro de la enfermedad hepática alcohólica (EHA) varía desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis alcohólica, la fibrosis progresiva y la cirrosis.

El hígado es el principal órgano responsable de metabolizar el alcohol ingerido al metabolito tóxico acetaldehído. Una vez metabolizado, el alcohol ejerce una miríada de efectos sobre la regulación de los lípidos hepáticos que promueven la esteatosis. Desde los efectos sobre la producción de triglicéridos hasta los efectos sobre la absorción y oxidación de ácidos grasos, la lipofagia, la exportación de triglicéridos y el almacenamiento de lípidos hepatocelulares. Además, el papel de los lípidos bioactivos en la acumulación de lípidos inducida por el alcohol, un área de estudio emergente que tiene amplias implicaciones para la transición de la esteatosis a etapas más avanzadas de EHA.

El consumo crónico de alcohol exacerba la lipólisis del tejido adiposo en gran parte al incitar la resistencia a la insulina del tejido adiposo y también por la liberación de catecolaminas inducida por el alcohol. Al circular hacia el hígado, los ácidos grasos libres no esterificados (NEFA) ingresan a los hepatocitos a través de transportadores de ácidos grasos hepáticos que incluyen proteínas transportadoras de ácidos grasos (FATP) y translocasa de ácidos grasos/CD36. Como consecuencia del aumento de la expresión de los transportadores de ácidos grasos hepáticos, el consumo de alcohol aumenta la capacidad hepática para la captación de ácidos grasos exógenos. Juntas, estas alteraciones inducidas por el alcohol tanto en el suministro de ácidos grasos hepáticos como en la capacidad de absorción contribuyen a aumentar la acumulación de lípidos hepáticos y la esteatosis hepática resultante.

El consumo excesivo de alcohol afecta el catabolismo de los ácidos grasos predominantemente a través de la inhibición de la β -oxidación mitocondrial. Además de los efectos tóxicos directos del alcohol sobre las mitocondrias, la oxidación del alcohol aumenta la relación NADH/NAD⁺. El alcohol también inhibe la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa, un paso limitante de la translocación de ácidos grasos para la β -oxidación mitocondrial.

Además de la captación de ácidos grasos de fuentes extrahepáticas, los hepatocitos pueden sintetizar ácidos grasos a partir de precursores no lipídicos como azúcares y proteínas. La lipogénesis de novo emplea varias enzimas lipogénicas que están controladas coordinadamente por factores transcripcionales y reguladores metabólicos, incluidos los genes reloj. Además, una serie de enzimas clave que incluyen fosfatidil fosfatasas (PAP) y aciltransferasas están involucradas en la síntesis de glicerolípidos, que contribuyen aún más a la producción de triglicéridos y fosfolípidos. La exposición al alcohol modula muchos de los factores reguladores de lípidos y enzimas lipogénicas y, al hacerlo, aumenta la acumulación de triglicéridos hepáticos.

Los hepatocitos exportan lípidos neutros empaquetándolos en VLDL, lo que evita la acumulación de triglicéridos intrahepáticos. La secreción de VLDL depende de la disponibilidad de lípidos hepáticos y de la capacidad de los hepatocitos para ensamblar VLDL. El alcohol altera el ensamblaje y la secreción de VLDL disminuyendo la síntesis de apo B y la expresión y actividad de la MTP. También, el etanol reduce los niveles de S-adenosil metionina reduciendo la producción del lípido fosfatidilcolina (PC) VLDL, afectando la producción de VLDL.

En el hígado, los lípidos neutros se almacenan en forma de gotas de lípidos, las cuales se catabolizan en dos formas: lipólisis por lipasas citosólicas y movilización mediada por autofagia. Se ha establecido que la lipofagia desempeña un papel importante en la esteatosis alcohólica

experimental, sin embargo, la alimentación aguda y la alimentación crónica con alcohol tienen efectos diferenciales. La administración aguda de etanol induce la autofagia en modelos animales, mientras que el alcohol crónico la inhibe. Estos datos enfatizan la importancia de diferenciar los efectos agudos y crónicos del alcohol sobre el metabolismo de los lípidos y adaptar las terapias potenciales en consecuencia.

El análisis de lipidómica ha demostrado que el consumo crónico de alcohol promueve la acumulación de lípidos tanto neutros como bioactivos dentro de los hepatocitos. Los lípidos bioactivos son mediadores de lípidos de señalización que afectan las vías homeostáticas e inmunitarias celulares. Estos incluyen los ácidos grasos, las ceramidas y los fosfolípidos, todos los cuales han sido implicados en la patogénesis de la Enfermedad Hepática Alcohólica.

Es probable que el papel de los lípidos bioactivos, como los esfingolípidos, y la genética revelen nuevos biomarcadores y creen oportunidades para una intervención terapéutica temprana para aquellos con riesgo de enfermedad avanzada.

HEPATOPATÍAS

Colestasis

El síndrome colestásico se caracteriza por una obstrucción de la vía biliar ya sea intra o extra hepática, siendo la hipercolesterolemia una manifestación frecuente. El reflujo de la bilis en los pacientes con colestasis causaría la gran acumulación de colesterol, lo cual induce a su vez la formación de la denominada “Lipoproteína X” (Lp-X) la cual transporta este exceso de colesterol. La Lp-X se encuentra típicamente en el síndrome colestásico, es una partícula rica en colesterol

libre y fosfolípidos, albúmina y apoproteína C y tiene un tamaño similar a las VLDL, aunque con la densidad de las LDL.

La presencia de la Lp-X agrava la acumulación de colesterol plasmático, por un lado, debido a que carece de la capacidad para inhibir la síntesis de colesterol ya que no produce retroalimentación negativa, y por el otro, a que estimula hasta cinco veces la actividad de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, enzima clave en la biosíntesis de colesterol.

La actividad de la LCAT es variable, dependiendo del grado de obstrucción, de la injuria hepática y del aporte de su cofactor apoA1. Frente a una disminución en la actividad de la LCAT, se produciría un aumento de colesterol libre y fosfolípidos; el aumento de estos componentes en circulación llevaría a la formación de una lipoproteína anómala conocida como Lpx.

La Lpx es una lipoproteína discoidal que posee migración catódica en agar, contiene 23% de colesterol libre, 60% de fosfolípidos, apoC y albumina. Al no presentar apoB100 en su composición no interacciona con el receptor LDL. Se cree que las alteraciones observadas en las lipoproteínas se deberían principalmente al déficit de LCAT. Las VLDL poseen una composición alterada, las HDL son ricas en fosfolípidos y colesterol libre presentándose de forma discoidal. Se observa una única banda en posición Beta. Se debe utilizar ultra centrifugación o métodos inmunológicos para poder identificar todas las otras lipoproteínas.

Hepatitis Aguda

En la hepatitis aguda puede aparecer una hipertrigliceridemia aislada o asociada a un aumento de colesterol plasmático. La síntesis de HDL está disminuida y estas lipoproteínas tienen su composición alterada por deficiencia de LCAT que limita la esterificación del colesterol libre, esto

hace que la lipoproteína quede en forma discoidal con bajos niveles de apoAI y enriquecida en apoE.

En la electroforesis en gel de agarosa aparece una sola banda en posición β que es coincidente con LDL, VLDL de movilidad alterada, HDL discoidal y de movilidad alterada y también presencia de Lpx pero en mucha menor concentración que en la colestasis

Esteatosis hepática no alcohólica (Hígado graso)

La esteatosis hepática no alcohólica, o hígado graso no alcohólico (NAFLD, por Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), se define como el hallazgo de $>5\%$ de grasa hepática, por biopsia hepática o por estudios de imágenes, en ausencia de causa secundaria de esteatosis, principalmente consumo excesivo de alcohol, uso prolongado de medicamentos asociados a esteatosis o desórdenes hereditarios monogénicos (muy raros). La sensibilidad de la ecografía para detectar la presencia de esteatosis habitualmente requiere que esté presente un porcentaje de grasa hepática superior al 20%.

La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en la población general oscila entre 1 y 6%, dependiendo del método utilizado para su detección y en población con obesidad alcanza cifras superiores al 30%. En la mayoría de los pacientes, la esteatosis hepática se asocia a obesidad, dislipemia aterogénica y DM tipo 2, factores comunes en el SM, es decir, con el nexo común de la resistencia a la insulina. Recientemente, la Guía sobre esteatosis hepática no alcohólica de la AASLD ha establecido la presencia de resistencia a la Insulina como condición para el diagnóstico preciso de esteatosis hepática no alcohólica.

Puede presentarse asintómicamente, suele detectarse casualmente por diagnóstico por imagen o por transaminasas elevadas. El aumento de estas últimas, no supera 5 veces su valor máximo y entre el 40 al 50 % de los pacientes presenta transaminasas normales.

La esteatosis hepática no alcohólica cursa por diferentes períodos:

- Esteatosis hepática / hígado graso: esteatosis > 5 % con inflamación mínima o ausente
- Esteatohepatitis, con inflamación y deformación de los hepatocitos, con o sin fibrosis
- Cirrosis: fibrosis con o sin fallo hepático (poco frecuente)
- Carcinoma hepatocelular (muy raro). Hígado graso y riesgo cardiovascular

Existe coincidencia de factores predisponentes en los pacientes con esteatosis hepática y con ECV, principalmente obesidad, SM y DM tipo 2. Esto determina que la principal causa de muerte de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica sea la aterosclerosis.

Fibrosis y Cirrosis

La cirrosis es la etapa final de la mayoría de las formas de la Enfermedad Hepática Crónica. Los pacientes con cirrosis tienen disminuidos los niveles de todas las lipoproteínas plasmáticas.

La concentración plasmática de VLDL, HDL, apoB100, apoA1 y AII y apoE están francamente disminuidas mientras que la LDL puede ser normal o levemente disminuida. En la electroforesis aparece una sola banda tenue en posición beta dependiendo de la concentración de LDL y las otras bandas están ausentes o casi no se notan.

Esta declinación es progresiva y probablemente refleja la pérdida de la función de síntesis evidenciada por la reducción de las proteínas plasmáticas originadas en el hígado como la albumina y los factores de la coagulación.

ENTIDADES QUE CURSAN CON INSULINORESISTENCIA:

OBESIDAD-SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

La dislipidemia asociada con insulinoresistencia se presenta tanto con alteraciones cuantitativas como cualitativas de las lipoproteínas. Son tres los factores asociados con la presentación de las dislipidemia: los niveles de insulina, los ácidos grasos libres y el proceso inflamatorio.

En la actualidad se considera que el tejido adiposo blanco constituye, como la piel, un órgano productor de ciertas sustancias con acción endocrina, paracrina y autocrina. En este grupo de sustancias llamadas adipoquinas se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), sustancias relacionadas con el sistema inmune (TNF α , IL-1, IL-6), la función vascular (angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), el desarrollo de la resistencia a la insulina (resistina) y la función reproductora (estrógenos), entre otras. El tejido adiposo principalmente involucrado es el tejido adiposo visceral, el cual posee: mayor inervación e irrigación, abundancia de receptores beta adrenérgicos, menor respuesta a los efectos lipolíticos de la insulina, mayor concentración de receptores a glucocorticoide y mayor secreción de citoquinas.

En la *Obesidad* se observa una hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos. Esto conduce a la liberación de adipoquinas y proteínas como la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1, la cual atrae a los monocitos hacia el tejido adiposo, donde se transforman en macrófagos, liberando TNF alfa (Factor de Necrosis Tumoral alfa), IL6 (Interleuquina 6) y ácidos grasos libres produciendo un tejido adiposo inflamado, donde la llegada de linfocitos al tejido, incrementa la respuesta inflamatoria. El aumento en los niveles de IL6 se correlaciona con un incremento en los niveles de proteínas reactantes de fase aguda como la PCR. La adiponectina juega un importante rol anti

inflamatorio al suprimir la producción de TNF alfa e IL6. Sin embargo, al aumentar el nivel de infiltración de macrófagos en la obesidad, aumenta la secreción de TNF alfa resultando en la supresión de la producción de adiponectina.

En la obesidad se produce un incremento de citoquinas pro inflamatorias y disminución de adiponectina, lo cual conduce a la insulinoresistencia (IR) y a la disfunción endotelial. La IR conduce al síndrome metabólico, tolerancia alterada a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por el otro lado, la disfunción endotelial conduce a un incremento en la aterosclerosis. Estas dos vías tienen en común la dislipidemia, la cual va a contribuir al desarrollo de esta patología.

En el tejido adiposo la enzima Lipasa Hormona sensible (LHS) se encarga de hidrolizar los TG depositados en este tejido favoreciendo la liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación. Esta enzima es activada por las catecolaminas, el glucagón, la STH, la ACTH y la TSH y es inhibida por la Insulina y el cortisol (en presencia de insulina). Por otro lado, la Insulina estimula la transcripción del gen para la síntesis de la LPL, la cual hidroliza los TG de las VDL generando ácidos grasos libres, los cuales pueden re esterificarse a TG y ser almacenados en el tejido adiposo. Es decir, la Insulina en el tejido adiposo, tiene un rol antilipolítico por un lado y lipogénico por el otro.

En condiciones de IR se pierde el rol regulatorio de la Insulina sobre las enzimas lipolíticas LHS y LPL, lo cual conduce a la hidrólisis de TG con aumento en la liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación. Estos ácidos grasos libres llegan al hígado, donde la IR promueve el aumento de la síntesis de Apo B y TG, esto conduce al aumento de la síntesis de VLDL normal en un primer momento. Al aumentar la llegada de ácidos grasos libres se favorece la síntesis de VLDL mas grandes sobrecargadas de TG. La hipertrigliceridemia es un reflejo del estado de IR.

En la IR se genera una sobreproducción de VLDL hepáticas las cuales en circulación tendrán una clarificación disminuida por acción de la LPL para pasar a IDL. A su vez, las IDL se convierten en LDL por acción de la LH, pero estas últimas pueden acumularse por una disminución en el número de receptores BE ya que la Insulina promueve la síntesis de estos receptores. Todo esto conduce a un aumento en la cantidad de remanentes en circulación.

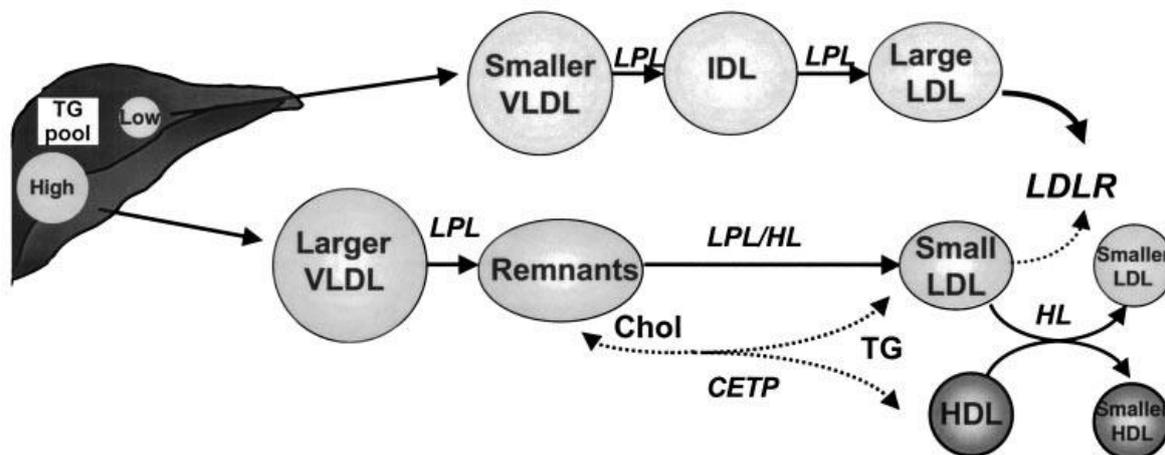
También debemos mencionar los efectos de las adipocitoquinas sobre el metabolismo lipídico. En el estado de IR se produce un aumento en los niveles de TNF alfa e IL-6, ambos activan la LHS e inhiben la LPL promoviendo la salida de ácidos grasos desde el tejido adiposo hacia la circulación. Es decir, estas citoquinas poseen un efecto lipolítico y antilipogénico en el tejido adiposo. Por otro lado, en el tejido hepático, promueven la síntesis de ácidos grasos de novo lo que conduce a un aumento de la síntesis hepática de TG e inhiben los genes que promueven la oxidación de ácidos grasos. Por lo tanto, todos estos cambios descritos conducen a la hipertrigliceridemia. En cambio, la adiponectina ejerce cambios favorables sobre el metabolismo lipídico, ya que aumenta la oxidación de ácidos grasos y aumenta la actividad de LPL en tejido adiposo. También correlaciona en forma directa con el colesterol HDL y de forma inversa con los TG plasmáticos y el contenido de grasa hepática. El gen de adiponectina es estimulado por agonistas PPAR-gamma e inhibido por TNF alfa e IL-6. Por ello, en los pacientes con IR observamos disminución en los niveles de esta adipocitoquina.

También se produce un incremento en la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTCE), la cual favorece los intercambios entre lipoproteínas. La masa de CETP plasmática es un determinante de los ésteres de colesterol transferidos y tiene un efecto incrementado en individuos con niveles aumentados de TG. Las VLDL ceden TG a las LDL y

HDL y estas últimas ceden colesterol esterificado a las VLDL, generándose LDL y HDL ricas en TG, las cuales son lipoproteínas modificadas que verán disminuido el reconocimiento por sus receptores celulares. Las LDL ricas en TG sufren hidrólisis por la LH convirtiéndose en partículas pequeñas y densas de LDL deplecionadas de lípidos, las cuales son altamente aterogénicas. La HDL enriquecida en TG es subsecuentemente hidrolizada por la LH, la Apo A1 se disocia a partir de la HDL de tamaño reducido la cual es filtrada por el glomérulo renal y degradada en las células tubulares renales, con lo cual se produce una disminución en la concentración del colesterol HDL plasmático.

La LH posee regulación hormonal, es estimulada su síntesis por Insulina, los andrógenos y el cortisol e inhibida por los estrógenos. Ante un aumento en los niveles de Insulina en la IR se produce un incremento en la actividad de LH, lo cual conduce al aumento en la formación de LDL y HDL pequeñas y densas. Todos estos cambios se inician a una hipertrigliceridemia moderada, de 130 mg/dl, por ello, cuanto más altos sean los niveles de TG, mayor será la producción de estas lipoproteínas pequeñas y densas. Además, la incapacidad de la insulina para regular la producción de Apo A1 (principalmente la IR) podría contribuir a disminuir los niveles de HDL. La IR y los bajos niveles de HDL podrían tener un mediador común, el TNF alfa, el cual está implicado en IR asociado a obesidad y es conocido que disminuye los niveles de col HDL plasmático.

Figura N°12: Formación de LDL y HDL pequeñas y densas



Fuente: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1496>

Además, la adiponectina podría tener un rol directo sobre el catabolismo de HDL. Estudios cinéticos muestran una correlación fuertemente negativa entre la adiponectina y el promedio de clearance fraccional de Apo A1, lo cual puede explicar la correlación positiva entre los niveles de colesterol HDL y adiponectina. Esta correlación positiva ocurre independientemente de obesidad, IR y contenido de TG de las HDL. Otro determinante importante de aterosclerosis es la actividad de la proteína transferidora de Fosfolípidos. Esta proteína ha sido sugerida que tiene un rol en el desarrollo de obesidad y DM, por lo tanto, podría convertirse en un target terapéutico.

La dislipidemia del *Síndrome metabólico* se caracteriza por aumento de TG, disminución de HDL, presencia de LDL pequeña y densa y la presencia de remanentes postprandiales y en ayunas. Las VLDL son atípicas pudiendo formarse VLDL ricas en TG o VLDL ricas en colesterol dependiendo de la respuesta hepática a la IR.

El espectro de dislipidemia en *Diabetes Mellitus tipo 2* puede incluir todos los fenotipos identificados en la población general, sin embargo, un fenotipo es particularmente común, el cual es atribuido en su mayoría a la IR. Los rasgos característicos de este fenotipo son una alta concentración de TG plasmáticos, baja concentración de HDL colesterol, incremento de las LDL pequeñas y densas y persistencia de remanentes de LP ricas en TG en circulación.

La dislipidemia diabética frecuentemente precede a la DM2 por varios años, indicando que los disturbios del metabolismo lipídico constituyen un evento temprano en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares de estos pacientes. Además, los individuos con IR tanto con o sin DM2 desarrollan anormalidades lipídicas cualitativamente similares. Se reconoce que los diferentes componentes de esta dislipidemia no son anormalidades aisladas, sino que están relacionadas intrínsecamente una a otra y son iniciadas principalmente por la sobreproducción hepática de grandes VLDL ricas en TG.

En la DM2 se observan todos los cambios antes señalados, con movilización de TG desde los adipocitos hacia el hígado, aumento de la síntesis hepática de VLDL. La actividad de la LH está aumentada lo que genera IDL y LDL pero estas se catabolizan menos eficientemente a través de los receptores celulares debido a su glicosilación o porque están enriquecidas en TG y los receptores celulares no las reconocen. Las modificaciones observadas en las LDL de estos pacientes son: LDL pequeña y densa, LDL ricas en TG, LDL glicosilada y LDL oxidadas, todas potencialmente aterogénicas.

Las HDL que normalmente desempeñan un rol anti aterogénico; en el entorno oxidativo del estado hiperglucémico de los pacientes con DM2, se produce la modificación de la composición de las HDL de tal manera que tiene una menor capacidad para promover la salida de colesterol y actúa

como un agente proinflamatorio. Dada la evidencia de que la HDL se vuelve proinflamatoria en un estado de enfermedad crónica como la diabetes, el simple aumento de los niveles de HDL-C puede no ser el objetivo ideal para medir el éxito de las nuevas terapias dirigidas a la HDL.

El cuadro lipoproteico que observaremos en DM2 puede presentarse como:

Aumento de VLDL

Aumento de VLDL + LDL

Aumento de IDL

Aumento de remanentes de QM

HDL normal o disminuida

En la *Diabetes Mellitus tipo 1*, debido al déficit absoluto o relativo de insulina, se produce una movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo y una disminución en la actividad de LPL con la consiguiente falla en la clarificación de QM y VLDL, observando un aumento de los TG plasmáticos. A diferencia de lo que ocurre en DM2, la actividad de la LH se encuentra disminuida.

Se observa:

Aumento QM y remanentes QM

Aumento VLDL

Aumento IDL

HDL normal o disminuida

El cuadro lipoproteico a observar dependerá del grado de control metabólico del paciente. Generalmente en el debut de esta entidad el suero del paciente es francamente lechoso por el

aumento de QM. Una vez iniciado el tratamiento con la administración de insulina, el paciente puede presentar HTG a expensas de VLDL y una vez normalizado el control glucémico el paciente puede presentar un perfil lipoproteico normal.

Es decir, en los dos tipos de diabetes se observa hipertigliceridemia, pero los mecanismos de producción son diferentes. En la DM2 se debe a una sobreproducción hepática de VLDL mientras que en la DM1 a una falla en el catabolismo de lipoproteínas ricas en TG.

ENFERMEDAD RENAL

Síndrome nefrótico

La Hiperlipemia es una de las características cardinales del Síndrome Nefrótico (SN), en donde ocurren cambios cualitativos y cuantitativos en TC, TG y varias LP incluyendo VLDL, LDL y Apo B. Ocurre casi en el 90% de los niños con SN con lesiones histológicas mínimas,

En las etapas iniciales del SN, los ácidos grasos se elevan antes del ascenso del colesterol total. Niveles altos de VLDL, IDL y LDL también se observan precozmente. A medida que el SN progresa, VLDL ricas en TG suben más rápido que la LDL. La HDL generalmente esta disminuida, principalmente la HDL₂.

El grado de Hiperlipemia es variable y está influenciado por la severidad de la proteinuria, la edad del paciente, el estado nutricional y la dieta, el uso de corticosteroides, diuréticos, bloqueadores beta y compromiso de la función renal. Una alta proporción, cercana al 30%, de niños pueden presentar niveles de TC y TG mayores a 500 mg/dl por tiempo prolongado. La duración de la

Hiperlipemia es también muy variable. En la mayoría es transitoria y se correlaciona bien con la actividad de la enfermedad (proteinuria e hipoalbuminemia).

La patogenia de estas alteraciones se relaciona con la síntesis hepática aumentada de LP en respuesta a la albúmina sérica baja y/o disminución de la presión oncótica /viscosidad del plasma.

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen una actividad reducida del receptor de LDL y un aumento de la acil-CoA colesterol acitransferasa (ACAT) y la actividad de la HMG-CoA reductasa, lo que conduce a un aumento de los niveles de colesterol LDL. Se cree que el colesterol HDL bajo se debe, al menos en parte, a la deficiencia de LCAT secundaria a la pérdida renal acelerada de LCAT. Recientemente se ha observado un aumento de la PCSK9 en estos pacientes, lo que explicaría en parte el aumento de las LDL en circulación. También se observa un aumento de Lp(a) por aumento de la síntesis hepática.

Además, existe un menor catabolismo y disminuye la síntesis de HDL debido a menores niveles de LPL y LCAT. Factores responsables por la disminución de actividad de la LPL pudieran ser las pérdidas urinarias del activador Apo CII y/o otros activadores de LPL como el heparán sulfato glicosaminoglicano y la presencia de inhibidores plasmáticos de LPL.

Insuficiencia Renal Crónica

La dislipidemia es una complicación muy común de la Insuficiencia Renal Crónica (ERC). Los disturbios en el metabolismo de lipoproteínas son evidentes aun en etapas tempranas de la ERC y usualmente siguen un curso paralelo al deterioro de la función renal. Estudios recientes indican que la dislipidemia en estos pacientes puede participar activamente en la patogénesis de la ECV al igual que en el deterioro de la función renal.

Las anormalidades más importantes observadas son un incremento en los niveles de TG séricos (elevados remanentes de VLDL e IDL), partículas de LDL pequeñas y densas y bajos niveles de colesterol HDL. Las partículas de LDL son propensas a modificaciones tales como oxidación, glicosilación o carbamización, lo que contribuye a un clearance deficiente vía receptor LDL. Estas alteraciones en la composición lipoproteica no solamente acompañan pasivamente a la ERC, sino que contribuyen a su progresión y al desarrollo de aterosclerosis.

La ERC se caracteriza por anormalidades metabólicas específicas de las lipoproteínas plasmáticas. Estas anormalidades involucran todas las clases de lipoproteínas y muestran variaciones dependiendo del grado de deterioro de la función renal, la causa primaria de la enfermedad, la presencia de síndrome nefrótico y el método de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) para los pacientes que están con terapia de reemplazo de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal pueden desarrollar Hiperlipemia de grado variable con una prevalencia en adultos entre el 30-70%.

Además de una elevación en VLDL y bajo HDL, existe formación aumentada de “remanentes de lipoproteínas” y pre-beta lipoproteínas de migración lenta que están asociadas a un aumento de riesgo de aterosclerosis. La actividad de la enzima Lipasa Hepática está disminuida.

La hipertrigliceridemia es una de las anormalidades lipídicas cuantitativas más comunes en pacientes con ERC. La concentración de VLDL, QM y sus remanentes comienzan a aumentar en etapas tempranas de la ERC y muestran valores elevados en el síndrome nefrótico, y en pacientes en diálisis, especialmente aquellos que son tratados con diálisis peritoneal.

El mecanismo predominante responsable del aumento de lipoproteínas ricas en TG en pacientes antes de la diálisis, es una falla en el catabolismo, debido a una disminución de actividad de la LPL

como consecuencia de una regulación negativa de los genes que codifican para la enzima y a la presencia de inhibidores de la lipasa. La Apo CIII es un potente inhibidor de la LPL mientras que la Apo CII es un activador de la misma enzima. Una disminución en el cociente Apo CII/Apo CIII debido a un incremento desproporcionado en los niveles de Apo CIII plasmática es una posible causa de la dislipidemia. También se ha sugerido que el hiperparatiroidismo secundario está involucrado en el catabolismo deteriorado de las lipoproteínas ricas en TG, contribuyendo con un mecanismo adicional por el cual en la ERC pueden incrementarse los niveles de TG plasmáticos. Un incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas ricas en TG puede contribuir a la patogénesis de la dislipidemia en la ERC. Es también sabido que la ERC causa IR la cual puede promover la síntesis hepática de TG.

La ERC en ausencia de alta proteinuria o glomeruloesclerosis significativa no altera la expresión del gen para el receptor de LDL, mientras que los pacientes con proteinuria en rango nefrótico exhiben una deficiencia adquirida del receptor para LDL. No están claros los mecanismos involucrados, estudios en animales de experimentación han mostrado ineficiente translocación o un recambio aumentado del receptor para LDL. Además de estos mecanismos, cambios conformacionales en la Apo B de LDL pueden reducir la afinidad de estas partículas por sus receptores. También se observa una disminución en la síntesis de ACAT originando importantes alteraciones cualitativas en las LDL. Se observa incremento en la formación de LDL pequeña y densa y aumento en la concentración de Lp(a) por falla en su depuración renal.

Los pacientes con ERC tienen generalmente reducidos los niveles de colesterol HDL comparados con individuos con función renal normal. También se observa disminución de Apo AI y Apo AII. Esto puede atribuirse a varios mecanismos, por un lado, disminución de la actividad de LCAT, enzima responsable de la esterificación del colesterol libre en las partículas de HDL. También se

observa un incremento en la actividad de la PTCE, la cual facilita la transferencia de esteroides de colesterol desde las HDL hacia las lipoproteínas ricas en TG, reduciendo la concentración sérica de colesterol HDL. Además, las partículas de HDL de individuos con función renal alterada tienen menor función efectiva anti oxidante y anti inflamatoria, en parte atribuido a la reducción de enzimas asociadas a las HDL, tales como la paraoxonasa que inhibe la oxidación de las LDL. También, en pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, el tipo de membrana utilizada y el dializado pueden influir en los niveles de colesterol HDL.

MENOPAUSIA

El RCV aumenta luego de la menopausia y la menopausia precoz, ya sea natural o quirúrgica, se asocia con enfermedad coronaria prematura. Estos hechos permiten inferir una asociación directa entre la deprivación hormonal y la incidencia de ECV.

El cese de la función ovárica marca un punto de inflexión en el desarrollo de los factores de riesgo y en la aparición de eventos cardiovasculares. Los estrógenos influyen activamente el metabolismo lipídico y lipoproteico y ejercen una función importante sobre el endotelio, donde aumentan la síntesis de prostaciclina y de óxido nítrico y la sensibilidad a la insulina.

Los estrógenos intervienen en el metabolismo lipídico de la siguiente manera:

- Estimulan la síntesis de receptores de LDL
- Estimulan la síntesis hepática de Triglicéridos
- Inhiben la síntesis de Lipasa Hepática
- Estimulan la síntesis de Apo A1

- Inhiben la síntesis de receptores SRB1
- Inhiben la síntesis de LPL del tejido adiposo abdominal
- Inhiben la síntesis de apoproteína (a) y de Lp(a)

También se ven afectados el mantenimiento del peso, la distribución de la grasa corporal y aparecen cambios en el estado de ánimo que pueden promover el sedentarismo. Estos efectos en su conjunto se reflejan en la protección que tienen las mujeres en la pre menopausia, evidenciado por la menor incidencia de ECV que se observa en esta etapa. La prevalencia de los FR para la ECV aumenta con el tiempo de menopausia debido a los efectos de la falla ovárica sobre la función cardiovascular, como la presión arterial, y sobre varios parámetros metabólicos, como son la tolerancia a la glucosa y el perfil lipoproteico, y neutraliza la ventaja de género que tienen las mujeres.

La terapia hormonal es la vía más efectiva de tratar los síntomas vasomotores y el síndrome genitourinario de la menopausia y previene la pérdida ósea y las fracturas. Los beneficios de los estrógenos naturales sobre la función cardiovascular no se pudieron reproducir mediante el uso de terapia hormonal ni en prevención secundaria, como se vio en los estudios HERS I y II, ni en prevención primaria, como se vio en el estudio WHI. Estos estudios mostraron que el tratamiento combinado con estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona no disminuyó los eventos cardiovasculares, y en algunos casos, lo aumentó. El riesgo de la terapia hormonal depende del tipo, la dosis, la duración, la ruta de administración, el momento de inicio y si se usa o no progestágeno; por consiguiente, el tratamiento debe ser individualizado para maximizar el beneficio y disminuir el riesgo asociado con su uso.

OTRAS CONDICIONES QUE ORIGINAN DISLIPIDEMIA SECUNDARIA:

Tabaquismo

El tabaquismo se asocia con un aumento de TG, una disminución de HDL-C y el deterioro de la resistencia a la insulina. Estos efectos son reversibles dentro de uno o dos meses después de dejar de fumar. Fumar también provoca la producción de partículas HDL3 disfuncionales que se caracterizan por una mayor sensibilidad a la glicación y una capacidad antioxidante reducida; también altera la función de las HDL, incluida la salida de colesterol celular.

Drogas utilizadas para tratar otras patologías

Un metanálisis de ensayos clínicos, que investigó los efectos de los agentes antihipertensivos sobre los lípidos, mostró que el uso de *diuréticos*, especialmente tiazídicos, en el tratamiento de la hipertensión se ha asociado con un aumento de los niveles de CT, LDL-C y TG. Entre los diuréticos tiazídicos, la clortalidona provocó un mayor aumento del LDL-C, mientras que la indapamida no alteró en absoluto los niveles de TG.

Los *β-bloqueadores* convencionales ejercen efectos adversos sobre el peso, la frecuencia cardíaca y el metabolismo de los lípidos y la glucosa, lo que puede afectar la tolerancia a la glucosa, lo que conduce a elevaciones de TG y VLDL y una reducción de HDL. Sin embargo, los bloqueadores β con cardioselectividad y actividad simpaticomimética intrínseca (ISA) disminuyeron los niveles de CT y LDL-C y aumentaron el HDL-C. Pindolol, un bloqueador β-1 cardioselectivo con ISA, redujo los TG y aumentó el HDL-C. Sin embargo, atenolol, un bloqueador β-1 cardioselectivo sin ISA, redujo los niveles de HDL-C y no afectó los niveles de TC y LDL-C.

Los *esteroides* aumentan la producción hepática de VLDL y HDL, lo que induce elevaciones de los niveles séricos de TG, LDL-C y HDL-C. Los efectos del tratamiento con esteroides sobre los lípidos séricos pueden variar según la dosis diaria y la duración del tratamiento. Los receptores de trasplantes tratados con corticosteroides mostraron una mayor frecuencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, con elevaciones de los niveles de LDL-C y HDL-C.

Los *estrógenos* aumentan la producción hepática de VLDL, suprime la actividad de HL y aumenta la expresión de los receptores de LDL. Estos efectos del estrógeno finalmente disminuyen el LDL-C y aumentan el HDL-C y los TG. La **progesterona** actúa como un antagonista de los estrógenos, aumenta el LDL-C y disminuye los TG y HDL-C. Por lo tanto, los efectos de las hormonas femeninas sobre los lípidos séricos varían según la proporción de estrógeno a progesterona incluida en los fármacos. Cuando el estrógeno y la progesterona se utilizan como terapia de reemplazo hormonal para los trastornos de la menopausia o como tratamiento para el cáncer de próstata, se sabe que afectan el metabolismo de los lípidos de una manera dependiente de la dosis. Sin embargo, la dislipidemia rara vez es un problema con las píldoras de dosis baja destinadas a la anticoncepción.

En pacientes *inmunosuprimidos* con ciclosporina y prednisona se observó aumento del Colesterol total y de los TG. El cambio de ciclosporina a tacrolimus se asoció significativamente con la disminución de los niveles de TG, Apo A1, Apo B, LDL-C, HDL-C y Colesterol total. El cambio de ciclosporina a tacrolimus se asoció con un perfil de riesgo cardiovascular más favorable al mejorar la dislipidemia. Dado que los pacientes sometidos a cirugía de trasplante son jóvenes, es necesario observar los efectos de los inmunosupresores sobre futuros eventos cardiovasculares.

Los *fármacos anti-VIH* mejoran la función endotelial debido a una mejora de la inflamación crónica por la reducción del VIH. Sin embargo, la mayor exposición a los inhibidores de la proteasa se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio, que se explica en parte por la dislipidemia. Las elevaciones de TG, TC y la reducción de LDL-C y HDL-C se observan comúnmente como dislipidemia debido a los inhibidores de la proteasa. En una variedad de medicamentos contra el VIH, los inhibidores de la proteasa pueden causar dislipidemia, mientras que los inhibidores de la integrasa, un medicamento contra el VIH de nueva generación, tienen un impacto mínimo en el perfil de lípidos séricos.

Los *antipsicóticos* atípicos como la olanzapina inducen obesidad y resistencia a la insulina, que inducen elevación de TG y reducción de HDL-C.

La hipertrigliceridemia es una complicación metabólica de la terapia con *retinoides* sistémicos, que puede ocurrir hasta en el 17 % de las personas tratadas con dicha terapia. La expresión aumentada de Apo C-III puede contribuir a la hipertrigliceridemia. También, la elevación de LDL-C y la reducción de HDL-C son inducidas por la terapia con esta droga.

Figura N°13: Principales causas de Dislipidemia Secundaria

Tabla 5 Principales causas de dislipidemia secundaria

| Hipercolesterolemia Ila | Hiperlipidemia mixta (IIb y III) | Hipertrigliceridemia (I, IV y V) | HDL bajo (hipoalfalipoproteinemia) |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Hipotiroidismo | Síndrome nefrótico | Diabetes mellitus | Obesidad |
| Síndrome nefrótico | Disgammaglobulinemias | Obesidad | Diabetes mellitus |
| Trasplante renal | Hipotiroidismo | Alcoholismo | Tabaquismo |
| Gammapatías | Diabetes mellitus | Hepatitis aguda | |
| Colestasis | Obesidad | Insuficiencia renal crónica | |
| Porfiria aguda intermitente | Gammapatías | Trasplante renal | |
| Anorexia nerviosa | | Síndrome de Cushing | |
| | | Lupus eritematoso | |
| | | Pancreatitis aguda | |
| | | Quemaduras | |
| Fármacos | | | |
| Progestágenos | | Glucocorticoides | Bloqueadores beta |
| Ciclosporinas | | Anticonceptivos orales | Anticonceptivos orales |
| Tiacidas | | Fenitoína | Glucocorticoides |
| Corticoides | | Inhibidores de proteasas | Tiacidas |
| Andrógenos | | Isotretinoína | Inhibidores de proteasas |
| Amiodarona | | | |

Entre paréntesis se muestran los fenotipos clásicos establecidos por Fredrickson.

Fuente: Rev.Lab.Clin.2019;12(4):e21-e33

Referencias

Hidekatsu Yanai, Hiroshi Yoshida. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Global Health & Medicine.* (2021); 3(1):15-23.

José M. Valdivielso, Diego Rodríguez-Puyol, Julio Pascual, Clara Barrios, Marcelino Bermúdez-López, María Dolores Sánchez-Niño, María Pérez-Fernández, Alberto Ortiz. Atherosclerosis in

Chronic Kidney Disease More, Less, or Just Different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2019); 39: 1938–1966. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312705

Ivana Mikolasevic, Marta Žutelija, Vojko Mavrinac, Lidija Orlic. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* (2017):10 35–45

Lisa Tannock. Dislipidemia en la Enfermedad Renal Crónica. <http://www.endotext.org/>

Martin Adiels, Sven-Olof Olofsson, Marja-Riitta Taskinen, Jan Boren. Overproduction of Very Low–Density Lipoproteins Is the Hallmark of the Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2008); 28:1225-1236

Bruno Vergès. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* (2015) 58:886–899

Julieta Lazarte Robert Hegele. Dyslipidemia Management in Adults with Diabetes. *Can J. Diabetes* 44 (2020): 53-60.

Beatriz Candás Estébanez, Miguel Pocoví Mierab, Carlos Romero Román, Juan Carlos Vella Ramírez, Margarita Esteban Salán, María José Castro Castro, Enrique Rodríguez García, Teresa Arrobas Velilla, Pilar Calmarza y José Puzo Foncillas. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. *Rev.Lab.Clin.*(2019);12(4):e21-e33.

Juan Carlos Vella Ramírez, Enrique Rodríguez García, Carlos Romero Román, Beatriz Candás Estébanez, María José Castro Castro, Teresa Arrobas Velilla, Pilar Calmarza Calmarza, Margarita Esteban Salán, Miguel Pocoví Mieras y José Puzo Foncillas. Recomendaciones para la

estandarización de la medida de lípidos y lipoproteínas. Recomendación 2018. Rev.Lab.Clin.(2019);12(3):e57-e66.

Ricardo Stein, Filipe Ferrari y Fernando Scolari. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. Current Cardiology Reports (2019) 21:68.

Rashmi Mullur, Yan-Yun Liu, and Gregory A. Brent. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94: 355–382, (2014).

Børge G. Nordestgaard, Anne Langsted, Samia Mora, Genovefa Kolovou, Hannsjörg Baum, Eric Bruckert, Gerald F. Watts, Grazyna Sypniewska, Olov Wiklund, Jan Borén, M. John Chapman, Christa Cobbaert, Olivier S. and others Descamps, Arnold von Eckardstein, Pia R. Kamstrup, Kari Pulkki, Florian Kronenberg, Alan T. Remaley, Nader Rifai, Emilio Ros y Michel Langlois. No se requiere ayuno para la determinación rutinaria del perfil lipídico: implicaciones clínicas y de laboratorio, incluyendo valores de corte deseables - Declaración de consenso conjunta de la European Atherosclerosis Society y la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Acta Bioquím Clín Latinoam (2016); 50 (3): 469-87.

Carlos A. Aguilar-Salinas, Tannia Viveros-Ruiz, Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. F1000Research (2019), 8(F1000 Faculty Rev):370 Last updated: 03 APR. 2019

Brenta G. Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular. Rev Fed Arg Cardiol (2006); 35: 164-175

Adiels M, Olofsson MO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of Very Low-Density Lipoproteins Is the Hallmark of the Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2008); 28:1225-1236

Dodson MV, Mir PS, Hausman GJ, Guan LL, Du M, Jiang Z, Fernyhough ME, Bergen WG. Obesity, Metabolic Syndrome, and Adipocytes. *Journal of Lipids*, (2011), ID 721686, doi:10.1155/2011/721686

Li Ch, Ford ES, Tsai J, Zhao G, Balluz LS, Gidding SS. Examination Survey linked mortality study. *Cardiovascular Diabetology*, (2011), 10:46, <http://www.cardiab.com/content/10/1/46>

Vijayaraghavan K. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease* (2010), 9:144. <http://www.lipidworld.com/content/9/1/144>

Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, (2009), 5(3): 150-159.

Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia*, (2010), 53:1846–1855

Martín Domínguez V, González Casas E, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L y Moreno-Otero E. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig*, (2013), 105 (7):409-420.

Pérez Matos María C, Sandhu B, Bonder A, Zhenghi Gordon J. Lipoprotein metabolism in liver diseases. *Curr Opin Lipidol* (2019), 30:30–36

Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, (2011), 5: 41-48

Sookyong Jeona and Rotonya Carra. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. *Journal of Lipid Research*. www.jlr.org by guest on March 25 (2020).

Mesquita J, Varela A, Medina JL. Dyslipidemia in renal disease: Causes, consequences and treatment. *Endocrinol Nutr.* (2010); 57(9):440–448

Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P, Criado L, Elikir F, Esteban E, Lavalle Cobo A , López G, Masson W, Nogueira JP, Rivas JC, Schreier L, Siniawski D, Spitz B y Cafferata A. *Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos* (2019).

Seong-Hee Ko and Hyun-Sook Kim. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients* (2020), 12, 202; doi:10.3390/nu12010202.

Evangelos N Liberopoulos, Moses S Elisaf. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* (2002), 1(4): 218-223

Brenta G. Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol* (2006); 35: 164-175

LABORATORIO

DE LIPIDOS

Y LIPOPROTEINAS

LABORATORIO DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS

El diagnóstico y la evaluación de las dislipemias es bioquímico y clínico. El laboratorio clínico debe armonizar todos sus procedimientos para un correcto diagnóstico bioquímico que permita valorar el riesgo cardiovascular, asegurar exactitud y precisión en las medidas y estar preparados para los cambios que surgen de la medicina basada en la evidencia.

Los laboratorios que realizan el diagnóstico bioquímico de las dislipemias, deben estar suscritos a un programa de control de calidad externo que les permita asegurar la exactitud o veracidad de los resultados en el tiempo. En este contexto, la IFCC y el CDC son dos de los organismos internacionales que trabajan continuamente para elaborar políticas de aseguramiento de la calidad.

La Asociación Nacional de Lípidos (NLA) sugiere a médicos y bioquímicos que identifiquen de manera efectiva factores del riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Es imprescindible que para ello que sean tenidas en cuenta adecuados controles y estandarización de las distintas etapas del proceso bioquímico en el laboratorio.



ESTUDIOS BIOQUIMICOS

El estudio del perfil lipídico se realiza para el diagnóstico de las dislipemias, el control del tratamiento y/o el seguimiento, además como actitud preventiva de las lesiones ateroscleróticas.

Inicialmente comprende las siguientes determinaciones que conforma el *Perfil Lipídico*:

- CT: colesterol Total
- LDL-C: Colesterol LDL
- HDL-C: Colesterol HDL
- CT/C – HDL
- TG: Triglicéridos
- Aspecto del suero.

La Sociedad Argentina de Lípidos sugiere que el laboratorio también puede informar como parte del estudio inicial, el colesterol no HDL obtenido mediante cálculo, el cual no insume costo adicional:

- Colesterol no HDL = Colesterol Total — c-HDL

Las mediciones realizadas deben ser lo más *precisas y exactas* posibles. Es así que el Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP), recomienda que todos los laboratorios clínicos adopten criterios uniformes para la estandarización de las mediciones de colesterol y otros lípidos, poniendo especial énfasis en los métodos analíticos, sistemas de calibración y sistemas de control.

VARIABILIDAD PREANALITICA

Junto con la LNA nos preguntamos ¿Cuáles son las *consideraciones pre analíticas* más importantes a tener en cuenta para preparar un paciente?

Las mismas resultan del *estilo de vida*, el *metabolismo de los lípidos* alterado debido a enfermedad, de la fuente de la *muestra y condiciones de recolección* de la muestra. Idealmente, la muestra de

un paciente solo debe recolectarse cuando el paciente está en un estado metabólico estable y no tiene una enfermedad concurrente. Muchas enfermedades, particularmente agudas, pueden cambiar rápidamente los parámetros de lípidos y lipoproteínas, haciendo que los resultados poco confiables para evaluar el riesgo de ASCVD a largo plazo o para predecir la respuesta a la terapia.

- *ESTADO METABOLICO ESTABLE:* en caso de enfermedades metabólicas o infecciosas agudas, IAM, cirugías, se producen alteraciones de los lípidos y lipoproteínas tanto cuali como cuantitativas. SE SUGIERE REALIZAR EL ESTUDIO DOS MESES DESPUES DE SUPERAR ESTAS SITUACIONES (O tres semanas luego de una enfermedad leve transitoria y tres meses luego de una grave). En un evento coronario agudo, los lípidos son representativos solo si la extracción se realiza dentro de las 24 h de producido el evento.
- *DIETA Y ESTILO DE VIDA HABITUAL:* el paciente debe mantener su dieta habitual, si consume alcohol no es necesario que lo suspenda y si no consume habitualmente, no debe consumirlo en las 24 h previas. Debe haber mantenido un peso estable en las dos semanas previas al análisis. El tabaco y el ejercicio deben mantenerse de acuerdo a su estilo de vida. En definitiva, *NO debe alterar su estilo de vida habitual* para hacerse el estudio. No debe suspender su medicación habitual, salvo prescripción médica.

Dietas ricas en ácidos grasos mono y polinsaturados causan disminuciones en CT, C-LDL. Apo B y TG, mientras dietas ricas en grasas saturadas, principalmente ácido palmítico, provocan aumento de TG y CT.

Cuando los sujetos han cambiado sus hábitos dietéticos significativamente, el PNEC sugiere esperar un periodo de 3 a 6 meses antes de realizar cualquier estudio de lípidos.

Los fumadores en comparación con los no fumadores tienen mayores niveles séricos de TG, C-VLDL y C-LDL y menores de apo AI y C-HDL.

La relación entre fumar y C-HDL demostró ser dosis dependiente en hombres y en mujeres; por lo tanto, la cantidad de cigarrillos afectará el grado de alteración del perfil lipoproteico.

Los bebedores de alcohol moderados (34 g/día) tienen concentraciones de C-HDL, Apo AI y Apo AII aumentadas comparadas con las de no bebedores.

Un menor nivel de actividad física se asocia con concentraciones séricas mayores de C-LDL y TG. El ejercicio enérgico causa disminución en los TG, C-LDL y Apo B, y aumento de C-HDL

- *AYUNO*: Las pautas incluidas por la Sociedad Europea de Aterosclerosis en el año 2016, la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio en el 2018 y directrices sobre el colesterol de múltiples sociedades como la Asociación Americana del Corazón (AAC) recomiendan que el ayuno es innecesario, al menos para la evaluación inicial del perfil lipídico. La concentración de triglicéridos es la única prueba de lípidos medida comúnmente que cambia significativamente después de la ingesta de alimentos, y se ha verificado que las diferencias poblacionales entre los niveles de triglicéridos en ayunas y sin ayunar son generalmente menos del 15%.

Algunos estudios han informado que las mediciones de los lípidos sin ayuno pueden predecir mejor el riesgo de ASCVD que los niveles en ayunas. Además, en el caso de los pacientes adultos mayores, niños y pacientes diabéticos, el ayuno puede tener consecuencias negativas no deseadas para la salud, como hipoglucemia o resultando en dosis olvidadas de medicamentos críticos. El principal problema analítico con el ayuno es que los triglicéridos elevados pueden interferir potencialmente con la estimación precisa de LDL-C por la ecuación de Friedewald, pero tal confusión se puede mitigar si se utiliza en su lugar la ecuación de Martin/Hopkins.

En una segunda instancia sugieren que los niveles elevados de triglicéridos en una muestra sin ayunas generalmente deben ser objeto de seguimiento con una muestra en ayunas para investigar más detenidamente la causa de la hipertrigliceridemia.

Otra consideración a tener en cuenta en pacientes con hipertrigliceridemia es utilizar la estimación del Colesterol no-HDL como alternativa medida de lipoproteínas aterogénicas siendo parámetros de evaluación en posteriores controles de la respuesta a la terapia.

- *TOMA DE MUESTRA:* El paciente debe permanecer en reposo 5 minutos antes de la extracción y el lazo no debe estar colocado por más de un minuto. Los cambios posturales pueden afectar la concentración de los lípidos, lo conveniente es sacar sangre siempre en la misma posición, sobre todo sentado.

Después de la flebotomía, las muestras son depositadas en tubos para la obtención de suero, los mismos pueden ser tubos sin aditivos (tapa roja) o tubos con gel separador (tapa amarilla). En los tubos con tapón rojo, la pared interna está cubierta con partículas microscópicas de Silica (SiO₂) que activan el proceso de coagulación. En los tubos, que contienen gel, tapa amarilla, se forma una barrera que separa el coágulo del suero durante la centrifugación y permite su almacenamiento por más de 48 horas sin afectar los resultados.

Posterior a la centrifugación y separación de la muestra de suero, la misma puede conservarse a temperatura ambiente (22°C a 25°C) por 8 horas, o refrigerar de 2°C a 8°C por 7 días. También podría almacenarse a – 20°C de 3 a 6 meses, según el analito. Solamente para el dosaje de C-HDL no se recomienda mantener la muestra a temperatura ambiente. Si debiera transportarse la muestra debe ser trasladada en posición vertical en el menor tiempo posible y a temperaturas de refrigeración para conservar la integridad de la muestra.

VARIABILIDAD BIOLÓGICA (VB)

La VB tiene dos componentes, uno *interindividual* (variaciones entre distintos individuos) y otro *intraindividual* (variaciones en un mismo individuo). La VB intraindividual representa la fluctuación aleatoria alrededor del punto de equilibrio homeostático de cada analito en una persona. En este sentido, se han determinado los Coeficientes de VB intraindividuo (CVbi) para lípidos que se observan en la siguiente tabla:

| | CVbi |
|--------------|---------------|
| CT | 6.0 % |
| C-LDL | 8.3 % |
| C-HDL | 7.1 % |
| TG | 20.9 % |

Fuente: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

La VB no se puede eliminar, pero debe ser conocida para poder valorar su impacto en la interpretación de las pruebas bioquímicas. Muchas veces nos olvidamos de la VB pero es algo a tener muy en cuenta, sobre todo cuando un valor fluctúa de una determinación a la otra.

Por ejemplo, el CVbi de los TG: un paciente puede presentar valores que fluctúan en más o en menos un 21%.

1. *Paciente con TG de 90 mg/dL \pm 21% = 71-109 mg/dL*

2. *Paciente con TG de 160 mg/dL \pm 21% = 126-194 mg/dL*

3. *Paciente con TG de 320 mg/dL \pm 21% = 253-387 mg/dL*

Podemos notar que en el paciente 1, con un valor de TG bajo, cuando realicemos una determinación, seguramente vamos a obtener un resultado en el rango de valores deseables de TG

y en el paciente 3, por el contrario, seguramente informaremos TG aumentados, por lo cual en estos pacientes la VB no influiría en la interpretación clínica del nivel de TG.

Pero, prestemos ahora atención al paciente 2, en este caso su nivel de TG se encuentra próximo al punto de corte de 150 mg/dL. En este caso, por efecto de la VB podemos obtener un resultado menor o mayor a 150 mg/dL, es decir, la interpretación clínica será distinta. En Este caso habría que evaluar si el paciente verdaderamente tiene una hipertrigliceridemia o es producto de la variabilidad biológica.

¿Qué hacer para disminuir la VB?



Aumentar el número de determinaciones por individuo.

Puntos clave Etapa Pre analítica:

- Recolectar muestras de lípidos de pacientes ambulatorios en una condición metabólica estable
- Para la evaluación inicial, es aceptable obtener lípidos sin ayunar.
- Si los triglicéridos en ayunas o sin ayunar están elevados (>175 mg/dL, >2 mmol/L), se recomienda una medición de lípidos en ayunas de seguimiento.

VARIABILIDAD ANALÍTICA (VA)

Para comprender la VA, debemos recordar que significan los términos exactitud, precisión y estandarización de laboratorio. (Ver *Guía de Gestión de Calidad y Metodología Analítica. Cátedra Bioquímica Clínica II. Año 2022*).

A partir de cuestionamientos como: ¿Cuáles son las limitaciones de los ensayos actualmente disponibles y cómo afectan el rendimiento analítico de las pruebas de lipoproteínas a la interpretación clínica de un resultado?

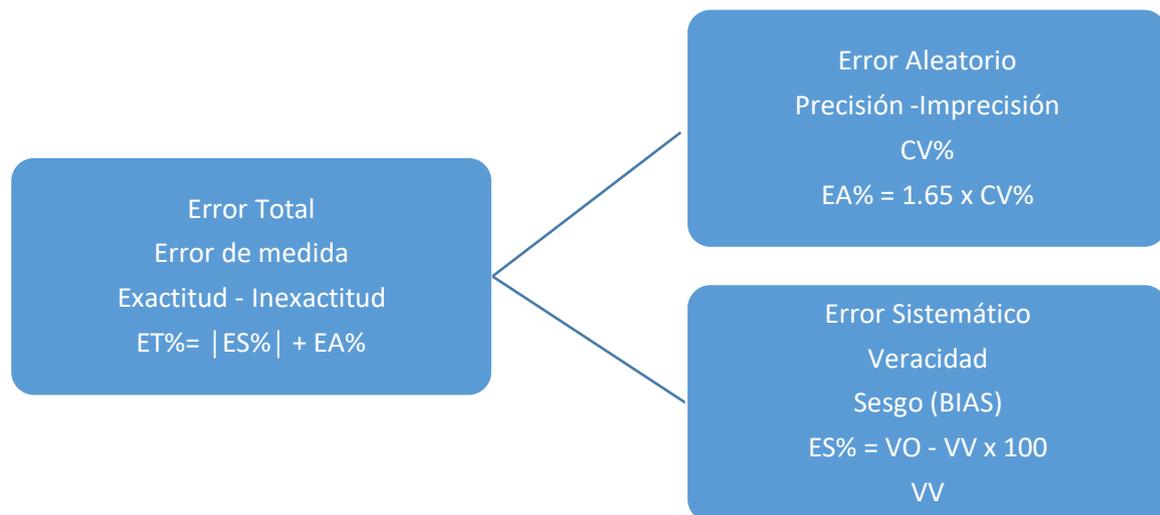
La información obtenida de las pruebas de laboratorio es un componente crítico en la determinación y tratamiento del riesgo de ASCVD. Exactitud, precisión y especificidad analíticas apropiadas para clasificar a los pacientes en riesgo y monitorear el tratamiento se puede lograr a través de la estandarización, un proceso mediante el cual se mantienen y mejoran los parámetros de rendimiento analítico de una prueba de laboratorio para satisfacer las necesidades clínicas.

El grado de concordancia entre el valor informado y el valor verdadero es la *exactitud* de una medida y está relacionada con el error de medida, la inexactitud o *error total (ET)*

El *ET* estima la magnitud de la diferencia entre el valor obtenido (VO) de una medición y el valor verdadero (VV), es decir, refleja la *inexactitud* y engloba dos componentes:

1. *El error aleatorio (EA)*: que refleja aquellos errores de magnitud y sentido impredecibles que produce la imprecisión de un proceso analítico, los cuales no se pueden evitar, pero si minimizar. El EA se calcula midiendo la imprecisión a través de la Desviación Estándar y el Coeficiente de Variación Analítico (CV%). (Imprecisión: grado de dispersión de los resultados obtenidos para un mismo analito sobre una misma muestra estable en determinadas condiciones).
2. *El error sistemático (ES)*: que refleja aquellos errores de magnitud y sentido definido, los cuales son evitables y se relacionan con la veracidad del procedimiento de medida. El ES se cuantifica a través del *Sesgo o Bias que es la diferencia en más o en menos* entre el VO promedio de muchas determinaciones y el valor VV. (Veracidad: grado de concordancia entre el VO de muchas determinaciones y el VV, representada por el Sesgo o Bias).

Cabe destacar que el ET puede variar según la concentración del analito, por lo cual se debe determinar en distintos niveles y sobre todo en los puntos de decisión médica.



Se recomienda que los laboratorios tengan sus procedimientos analíticos estandarizados para cumplir con los requisitos de calidad.

➔ *La estandarización* es el proceso mediante el cual la exactitud de la medida de un analito es asegurada estableciendo la trazabilidad de los resultados a un sistema de referencia.

El NCEP recomienda los criterios de calidad analítica que se observan en la siguiente tabla para las determinaciones del perfil lipídico:

Tabla N°5: Bias, imprecisión y error total aceptable para los parámetros del perfil lipídico

| ANALITO | BIAS | IMPRECISIÓN | ERROR TOTAL ACEPTABLE |
|----------------|-------------|---|----------------------------------|
| CT | +/- 3% VR | CV % ≤ 3 % | ≤ 9 % |
| TG | +/- 5% VR | CV % ≤ 5 % | ≤ 15% |
| C-HDL | +/- 5% VR | DE ≤ 1.7 mg% (a nivel ≤42mg%) CV ≤ 4% (a nivel > 42 mg%) | ≤13% |
| C-LDL | +/- 4% VR | CV% ≤ 4 | ≤12 % |

VR: Valor del Material de referencia. **CV%:** coeficiente de variación analítico. **DE:** Desviación estándar.

Fuente: elaboración propia

Ejemplo:

El ET aceptado para la determinación de CT es ≤ 9% según la tabla anterior. Si el valor verdadero de un paciente es de 200 mg/dl, el laboratorio puede entregar valores que varíen entre 182 y 218 mg/dl ($200 \text{ mg/dl} \pm 9\%$).

Entonces es importante saber con qué valor de ET se trabaja en cada laboratorio.

| | |
|--------------------------------------|--|
| $ET\% = ES\% + EA\%$ | <ul style="list-style-type: none">• el ES% se considera en Valor Absoluto ya que puede ser (+) o (-) según la desviación con respecto al VV. |
| $EA\% = 1.65 \times CV\%$ | <ul style="list-style-type: none">• el valor 1.65 es el valor estadístico t que refiere a una confiabilidad de 95%• se considera el CV% para CT del Control de Calidad Interno en condiciones de control estadístico. |
| $ES\% = [(VO - VV) / VV] \times 100$ | <ul style="list-style-type: none">• VO promedio de varias determinaciones de un material con VV conocido (o asignado) certificado.• VV asignado al material de referencia utilizado |

- El primer paso para cumplir con los requisitos analíticos para la determinación de CT es tener un $CV\% \leq a 3.0\%$, si esto no se ha logrado se debe evaluar el procedimiento que se utiliza y realizar las acciones correctivas necesarias para disminuir la imprecisión. Consideremos que según nuestro Control de Calidad Interno para CT tenemos un $CV\% = 2.0\%$, *es decir, cumplimos con el requisito de imprecisión!*

Reemplacemos estos valores en la fórmula de EA%:

$$EA\% = 1.65 \times 2.0\% = 3.3\%$$

- El segundo paso es analizar un material con valor certificado para CT. En Argentina contamos para este propósito con material de referencia suministrado por el laboratorio de la Fundación Bioquímica Argentina (LARESBI), pero como alternativa podemos utilizar un suero nativo con VV asignado por un *método de rutina validado* por otro laboratorio, o una muestra del Control de Calidad Externo considerando el valor consenso para CT como el VV de la muestra.

Consideremos en este ejemplo que el VV del material a analizar es de 200 mg/dL (VV). Al analizar entonces este material, *durante cinco días consecutivos por triplicado*, en condiciones de estricta rutina y bajo control estadístico de la calidad, obtenemos, por ejemplo, un promedio de 195 mg/dL (VO).

Reemplacemos estos valores en la fórmula de ES% o BIAS:

$$ES\% = [(195 - 200) / 200] \times 100 = -2.5\%,$$

Y consideremos el valor absoluto $|ES\%| = 2.5\%$. *Ahora podemos demostrar que cumplimos con el requisito de BIAS $\leq 3.0\%$.*

- Calculemos entonces nuestro ET con los valores de EA% y ES% obtenidos y comparémoslo con el ET aceptable según el NCEP:

$$ET\% = 3.3\% + 2.5\% = 5.8\%$$

Podemos decir que nuestro ET de 5.8% es menor que 9.0%, por lo tanto, nuestro procedimiento para medir CT cumple con los requisitos analíticos aceptables recomendados por el NCEP de ET $\leq 9.0\%$.

Es decir, por ejemplo, si el VV de CT de una muestra es 200 mg/dL, estaremos informando valores de CT entre 188 y 212 mg/dl y nuestro procedimiento será aceptable.

ETAPA POSTANALITICA

Debemos plantearnos ¿Qué información deben incluir los laboratorios en los informes de laboratorio de lípidos para optimizar la utilidad?

Podemos notar que cuanto mayor sea el CV% de nuestro método mayor será este valor.

Ejemplo:

En nuestro laboratorio la determinación de CT tiene un $CV\% = 2\%$. Cumple muy bien los requisitos de calidad analítica. El $CVbi\% = 6\%$. Aplicando la fórmula anterior tenemos que el $VRC\% = 17,5\%$.

Este valor significa que en nuestro laboratorio dos resultados de CT consecutivos de un mismo paciente, son clínicamente distintos si la diferencia entre ambos es superior al 17,5%, siempre que no se hayan modificado las condiciones metodológicas. Este valor tiene en cuenta la fluctuación de un resultado por la variabilidad biológica y analítica.

Entonces, si un paciente tenía inicialmente un valor de CT de 255 mg/dl y al cabo de dos meses 220 mg/dl. ¿Esta diferencia en los valores es a causa de un buen tratamiento y dieta o a causa de las variaciones analíticas y biológicas?

Aplicando la fórmula el $VRC\% = 13,7\%$ menor que el 17,5% por lo cual el cambio no es clínicamente significativo.

¿Podría ser de utilidad incorporar este valor en el informe??

¿En qué pacientes debería estudiarse el perfil lipídico?

- A toda persona a partir de los 20 años. Si se obtienen valores deseables repetirlos cada 5 años.
- Hombres 35-65 años y mujeres 45 – 65 años o posmenopáusicas sin enfermedad coronaria (EC) conocida.
- <35 años con 2 o más factores de riesgo de EC.

- Individuos con enfermedades que afecten el metabolismo lipídico.
- Individuos con familiares en 1º grado con dislipemia.
- Toda persona con EC, cerebral o periférica conocida.
- En niños >2 años con enfermedades con *Riesgo Cardiovascular* (RCV), con padres con CT > 240 mg/dl o con historia familiar de enfermedad vascular prematura.

Valores esperados en sujetos sanos:

- ✓ A diferencia de otros analitos, no se pueden establecer valores de referencia para lípidos y lipoproteínas.
- ✓ Se han establecido valores de corte en estudios epidemiológicos de grandes poblaciones analizadas con procedimientos analíticos estandarizados y que relacionan dichos valores con el RCV.
- ✓ Con el objetivo de clasificar correctamente a los pacientes para su tratamiento, las determinaciones de lípidos y lipoproteínas deberían realizarse con los mismos requisitos con que se realizaron dichos estudios poblacionales.

En contraste con muchas otras pruebas de laboratorio, las mediciones de lípidos se informan en base al rango “ideal” en términos de prevención del riesgo de enfermedades cardiovasculares. La Guía sobre el colesterol de múltiples sociedades de la AHA/ACC de 2018, en conjunto a diversas organizaciones como la Asociación Nacional de Lípidos, definen puntos de corte específicos de lípidos para objetivos específicos en diferentes dominios de pacientes, incluidos prevención primaria, hipercolesterolemia familiar y

prevención secundaria, teniendo en cuenta de la magnitud del riesgo individual de cada paciente y la tolerancia a la terapia.

Por lo tanto, debemos considerar entonces que en el caso de lípidos y lipoproteínas *lo hallado en una población aparentemente sana que podríamos considerar “normal”, no es exactamente lo deseable* y por eso se han definido, a partir de evidencias en el NCEP – ATP III, valores séricos deseables en adultos, los que figuran en la siguiente tabla:

Tabla N°6: Parámetros lipídicos para población pediátrica

| | | | |
|----------------------|----------------|--|-----------------------------------|
| Niños y Adolescentes | COSTEROL TOTAL | < 170 mg/dl 170-199 mg/dl ≥200 mg/dl | Deseable Intermedio Elevado |
| | COLESTEROL LDL | < 110mg/dl 100-129 mg/dl ≥130 mg/dl | Deseable Intermedio Elevado |
| | COLESTEROL HDL | >45 mg/dl 40-45mg/dl <40 mg/dl | Deseable Intermedio Bajo |
| | TRIGLICERIDOS | <75 mg/dl 75-99 mg/dl ≥100 mg/dl | Deseable Intermedio Elevado |
| | 10 19 AÑOS | <90mg/dl 90-129 mg/dl ≥130 mg/dl | Deseable Intermedio Elevado |

Fuente: NCP-ATPIII

Tabla N^o7: Parámetros lipídicos para población adulta

| | | | |
|----------------|----------------|--|--|
| Adultos | COSTEROL TOTAL | < 200 mg/dl 200-239 mg/dl > 240 mg/dl | Deseable Intermedio Alto Alto |
| | COLESTEROL LDL | < 100 mg/dl 100-129 mg/dl 130-159 mg/dl 160-189 >190 | Optimo Intermedio Bajo Intermedio Alto Alto Muy Alto |
| | COLESTEROL HDL | <40 mg/dl Hombres < 50 mg/dl Mujeres >60 mg/dl | Bajo Alto |
| | TRIGLICERIDOS | <150mg/dl 150-199 mg/dl 200-499 mg/dl >500 | Deseable Levemente Elevado Elevado Muy Elevado |

Fuente: Sociedad Argentina de Pediatría.

Para muestras sin ayuno, se deben marcar como concentraciones anormales a triglicéridos ≥ 175 mg/dL, colesterol total ≥ 190 mg/dL, colesterol-LDL > 115 mg/dL, colesterol de remanentes calculado ≥ 35 mg/dL colesterol no-HDL calculado ≥ 155 mg/dL, colesterol-HDL ≤ 40 mg/dL (para colesterol-HDL se pueden utilizar valores de corte específicos para el sexo). La mayoría de estos valores de corte corresponden a las concentraciones deseables publicadas en guías y documentos de consenso.

DETERMINACIONES ANALITICAS

La evaluación de las dislipemias comienza con un perfil de lípidos que en la mayoría de los casos no requiere ayuno y consiste en la medida de colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL y la relación colesterol total / c-HDL.

El laboratorio también puede informar el colesterol no HDL obtenido mediante cálculo. Este cálculo no agrega costos y no necesita de ayuno y representa una medición de todo el colesterol contenido en las lipoproteínas aterogénicas: c-LDL, colesterol remanente y colesterol de Lp (a) y es de utilidad para establecer objetivos terapéuticos, especialmente en las hipertrigliceridemias.

Adicionalmente, puede proporcionar el cálculo del colesterol remanente, que representa todo el colesterol de las lipoproteínas ricas en TG, estas son, VLDL, IDL y, fuera del ayuno, remanentes de quilomicrones.

Por lo tanto, el estudio de los lípidos sanguíneos se inicia con la determinación del perfil lipídico que incluye:

- ✓ Aspecto del suero
- ✓ Colesterol Total (CT)
- ✓ Colesterol LDL (C-LDL)
- ✓ Colesterol HDL (C-HDL)
- ✓ Triglicéridos (TG)
- ✓ Relación CT/C-HDL.
- ✓ Colesterol no HDL (C-no_HDL)

ASPECTO DEL SUERO

El aspecto del suero luego de 12 horas de ayuno puede ser: límpido, opalescente, turbio o lechoso.

En condiciones normales el aspecto del suero es límpido. Los fenómenos de turbidez son el resultado de la coexistencia de partículas de tamaño molecular mayor a 400 \AA que logran difundir la luz reflejada. El informe de suero lechoso está hablando de la presencia de quilomicrones,

mientras que los sueros turbios u opalescentes, por lo general, son la consecuencia del aumento de las VLDL. Un suero límpido no excluye la presencia de una hiperlipemia fenotipo IIa.

De lo expuesto podría extrapolarse que el informe de suero opalescente, turbio o lechoso, podría ser sinónimo de aumento de TG. Generalmente lo es, pero es conveniente destacar algunas pocas ocasiones en las cuales se puede tener una discordancia en tal sentido. Lo más común de ellas es la consecuencia de un mal ayuno, suero mal conservado (contaminación bacteriana), o muestra de plasma (el fibrinógeno puede producir turbidez).

La observación del aspecto del suero se realiza luego de 24 horas en la heladera y contra fondo oscuro.

COLESTEROL TOTAL

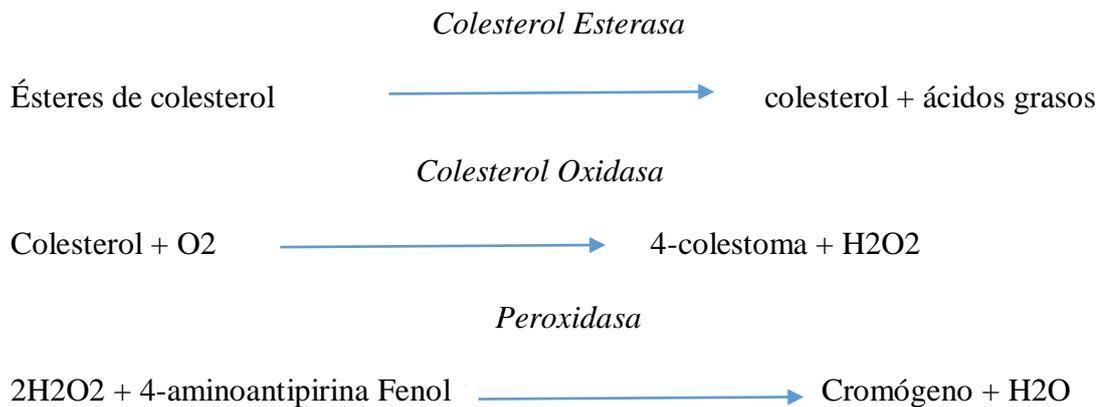
Entre los lípidos y lipoproteínas la determinación de CT es la menos problemática y fue la primera en estandarizarse. El colesterol es una molécula con una composición química definida que existe en forma libre o esterificada con distintos ácidos grasos. En la determinación analítica, las distintas formas esterificadas son hidrolizadas y se determina colesterol en forma libre.

Determinación del colesterol total. El colesterol total es igual a la suma del colesterol contenido en las tres lipoproteínas que lo transportan:

$$\text{Colesterol total} = \text{colesterol VLDL} + \text{colesterol HDL} + \text{colesterol LDL}$$

Además, el colesterol existe en el organismo en dos fracciones: una en estado libre y otra esterificado –60 a 75%–, por lo que, para la determinación del colesterol total, se utiliza una serie de reacciones enzimáticas en donde, en una primera reacción, los ésteres se hidrolizan dejando libre el grupo 3-OH del colesterol. En la segunda reacción este grupo se oxida y se obtiene, como un producto, el peróxido de hidrógeno, el cual, por efecto de la peroxidasa, transfiere uno de sus

oxígenos a un aceptor cromógeno. La absorbencia del cromógeno 4- benzoquinona-monoimino-fenazona) se determina a 520 nm y es proporcional a la concentración de colesterol. La reacción global es la siguiente:



El método de referencia primario del National Institute of Standards and Technology (NIST) es “isotope-dilution mass spectrometry procedure” (IDMS). El método de referencia secundario del CDC es una modificación del procedimiento de Abell, Levy, Brodie and Kendall, el cual presenta un bias de +1.6% con respecto al IDMS-NIST debido a que también dosa esteroides y fitoesteroides de la muestra, pero debido a que este bias es pequeño, este método fue y es utilizado para estandarizar los métodos de aplicación clínica, de los cuales los *enzimáticos* son los recomendados.

Estudios longitudinales que incluyeron gran cantidad de sujetos han demostraron una relación positiva, continua y progresiva entre RCV y CT.

En algunos scores de Riesgo cardiovascular (RCV) y estudios epidemiológicos para evaluar riesgo se utiliza CT, pero en forma individual no es aconsejable su determinación aislada, sobre todo en mujeres que a menudo tienen valores elevados de C-HDL y en personas con Diabetes o

SM que a menudo poseen valores bajos de C-HDL. Para una adecuada valoración del RCV por lo menos se debe acompañar de C-LDL y C-HDL.

Significado Clínico

Los estudios epidemiológicos en grandes grupos poblacionales han demostrado la importancia de la medición de colesterol total para la determinación de sujetos de riesgo. Su determinación es sencilla, relativamente económica y útil.

No presenta bimodalidad cuando se compara una población control con otra coronaria, su poder discriminador es bajo, aunque el riesgo está fuertemente relacionado con el valor del colesterol total, para un determinado valor, el riesgo de infarto varía ampliamente, dependiendo de un gran número de factores.

Sin embargo, la fuerte asociación gradual y continua entre el colesterol y el riesgo de infarto de miocardio y por haberse demostrado los mecanismos fisiopatológicos de la hipercolesterolemia, se acepta actualmente como el principal factor de riesgo para la enfermedad coronaria.

| |
|-------------------------------|
| COLESTEROL LDL (C-LDL) |
|-------------------------------|

Se ha determinado que los niveles de C-LDL < 100 mg/dL se asocian a riesgo disminuido de EC, con niveles cercano al óptimo (100-129 mg/dl) comienza a producirse aterogénesis, con niveles elevados (130-159 mg/dL) el proceso ocurre a mayor velocidad, y con niveles > 190 mg/dL el proceso esta marcadamente acelerado. Valores de LDL > 190 mg/dL generalmente se observan en personas con hipercolesterolemias genéticas.

La detección temprana de estos desordenes a través del perfil lipídico en adultos jóvenes es necesaria para prevenir EC prematura, instaurar el tratamiento adecuado e identificar a familiares igualmente afectados.

En el estudio Framingham se determinó que por cada 30 mg/dL de variación en los niveles de C-LDL el riesgo relativo de Enfermedad cardiaca coronaria cambiaba alrededor de un 30%. Al igual que para CT, este y otros estudios longitudinales que incluyeron gran cantidad de sujetos han demostrado una *relación positiva, continua y progresiva entre RCV y C-LDL*.

En el laboratorio se hace necesario disponer de métodos estandarizados para la medida de CLDL, que nos permitan estimar con seguridad la adecuación de los valores que informamos en cada individuo, con los planteados como objetivo terapéutico en función de su RCV, y que además, cumplan con los requisitos analíticos recomendados por el NCEP.

El método aceptado como de referencia para la medición del C-LDL es el de *Beta-Cuantificación (BC)* método desarrollado por el CDC que precisa de dos pasos, uno de ultra centrifugación y otro de precipitación; es un método laborioso que requiere mucho tiempo, equipos costosos y personal entrenado, lo que restringe su uso solo para laboratorios especializados.

En los laboratorios clínicos usualmente se estima la concentración de C-LDL mediante la Fórmula de Friedewald (FF) con sus limitaciones o se utilizan métodos analíticos. En los últimos años, se han desarrollado métodos completamente automatizados denominados “Métodos homogéneos o directos”, que mediante reactivos específicos miden con criterio selectivo directamente el C-LDL, *sin embargo, aún no se han evaluado completamente y no están estandarizados, y si bien han mejorado la precisión analítica en muestras normolipémicas, no lo han logrado hacer en las muestras hipertrigliceridemicas.*

Los Métodos homogéneos o directos son aquellos que permiten la determinación directa de un analito sin necesidad de etapas de pretratamiento o centrifugaciones previas.

BETA CUANTIFICACION (BC)

A título informativo, la BC es el método de referencia sobre el cual se estandarizó la FF y se estandarizan los métodos químicos para C-LDL. La BC requiere ultra centrifugación del suero o plasma a una $d=1.006$ para separar el sobrenadante que contiene VLDL y Quilomicrones (QM), del infranadante que contiene las fracciones LDL y HDL. Luego las LDL se precipitan separándose de las HDL. Se determina el C-LDL como el colesterol medido en el infranadante inicial menos el colesterol medido en la fracción de HDL.

Pero en este infranadante obtenido con la $d 1.006$, se incluyen además de la clásica fracción de las LDL ($\delta =1.019-1.063$), las IDL ($\delta =1.006-1.019$), las Lp(a) y también los remanentes de VLDL que pueden encontrarse tanto en el rango de VLDL ($d<1.006$) como en el rango de δ intermedia ($1.006-1.019$), que es medido como LDL por este método.

Por otra parte, aunque se encuentran en baja concentración las partículas de HDL ricas en apoE (que son menos densas que las otras HDL) pueden llegar a precipitar junto a las LDL.

Aunque este método está reconocido mundialmente como el método de comparación para la separación y cuantificación de lipoproteínas, no cumple con los criterios necesarios para ser considerado realmente un “método de referencia” ya que la recuperación completa y reproducible es difícil y además las fracciones obtenidas son heterogéneas pudiendo contener otras partículas funcionales.

FÓRMULA DE FRIEDEWALD (FC)

Esta fórmula fue desarrollada para investigación y no para fines clínicos, pero la medición de C-LDL no se hubiera podido incorporar a la práctica clínica si no hubiese sido por ella.

Se debe tener en cuenta que los puntos de corte en función del RCV definidos por el NCEP se obtuvieron de estudios epidemiológicos que en su mayoría usaban BC o calculaban con la FF el C-LDL, por lo cual, la utilización de esta fórmula continúa siendo de utilidad en el laboratorio

La ecuación supone que todas las LRTG (Lipoproteínas ricas en triglicéridos) son VLDL y supone constante la proporción de colesterol en ellas (aproximadamente 20%):

$$CT = C-HDL + C-LDL + C-VLDL \text{ (mg/dL)}$$

Dado que la mayoría de los TG plasmáticos son transportados por VLDL la concentración de C-VLDL se estima con la relación TG (mg/dL) / 5.

$$C-LDL = CT - C-HDL - TG/5$$

¿Cuándo podemos utilizar la FF?

Tabla Nª8: Concordancia entre la Formula de Friedwald (FF) y el método de referencia para la medición de C-LDL

| NIVEL DE TG (mg/dl) | CONCORDANCIA FF CON MÉTODO DE REFERENCIA |
|------------------------|---|
| ≤ 200 | 90% |
| >200 y ≤300 | 75% |
| >300 y ≤400 | 60% |
| >400 y ≤500 | 41% |

Fuente: Duymovich C., Mazziotta D., Brizzuela M., Guías FAC III 2005

Como vemos en la tabla, con el aumento del nivel de TG por encima de 200 mg/dL, la relación entre el valor calculado de C-LDL y el obtenido con el método de referencia se pierde rápidamente.

Sin embargo, la proporción de colesterol y de TG en las VLDL varía considerablemente cuando los niveles plasmáticos de lípidos se encuentran en los extremos. Por este motivo la fórmula de Friedewald no puede ser aplicada cuando los TG superan los 200 mg/dl y cuando el c-LDL es menor a 70 mg/dl, ya que en esos casos es muy frecuente que las lipoproteínas presenten alteraciones en su composición y que la proporción entre el colesterol y los TG dentro de las VLDL circulantes no se mantenga fija.

Se ha desarrollado un nuevo método que podría ser útil para el cálculo del c-LDL en aquellas circunstancias en que el uso de la fórmula de Friedewald está limitado. Mediante este sencillo procedimiento puede estimarse el c-LDL en aquellos pacientes con TG elevados o niveles relativamente bajos de c-LDL (<70mg/dl) cuando la medición directa no se encuentre disponible. El método relaciona los valores del perfil lipídico de cada persona con un factor variable que permite estimar el c-VLDL a partir de la concentración de TG. Este factor variable se puede encontrar en la siguiente Tabla (disponible en www.ldlcalculator.com).

Figura N°14. Proporción entre Triglicéridos y Colesterol en las VLDL (Martin-Hoptkins)

| Triglyceride Levels, mg/dL ^a | Non-HDL-C, mg/dL | | | | | |
|---|------------------|---------|---------|---------|---------|------|
| | <100 | 100-129 | 130-159 | 160-189 | 190-219 | ≥220 |
| 7-49 | 3.5 | 3.4 | 3.3 | 3.3 | 3.2 | 3.1 |
| 50-56 | 4.0 | 3.9 | 3.7 | 3.6 | 3.6 | 3.4 |
| 57-61 | 4.3 | 4.1 | 4.0 | 3.9 | 3.8 | 3.6 |
| 62-66 | 4.5 | 4.3 | 4.1 | 4.0 | 3.9 | 3.9 |
| 67-71 | 4.7 | 4.4 | 4.3 | 4.2 | 4.1 | 3.9 |
| 72-75 | 4.8 | 4.6 | 4.4 | 4.2 | 4.2 | 4.1 |
| 76-79 | 4.9 | 4.6 | 4.5 | 4.3 | 4.3 | 4.2 |
| 80-83 | 5.0 | 4.8 | 4.6 | 4.4 | 4.3 | 4.2 |
| 84-87 | 5.1 | 4.8 | 4.6 | 4.5 | 4.4 | 4.3 |
| 88-92 | 5.2 | 4.9 | 4.7 | 4.6 | 4.4 | 4.3 |
| 93-96 | 5.3 | 5.0 | 4.8 | 4.7 | 4.5 | 4.4 |
| 97-100 | 5.4 | 5.1 | 4.8 | 4.7 | 4.5 | 4.3 |
| 101-105 | 5.5 | 5.2 | 5.0 | 4.7 | 4.6 | 4.5 |
| 106-110 | 5.6 | 5.3 | 5.0 | 4.8 | 4.6 | 4.5 |
| 111-115 | 5.7 | 5.4 | 5.1 | 4.9 | 4.7 | 4.5 |
| 116-120 | 5.8 | 5.5 | 5.2 | 5.0 | 4.8 | 4.6 |
| 121-126 | 6.0 | 5.5 | 5.3 | 5.0 | 4.8 | 4.6 |
| 127-132 | 6.1 | 5.7 | 5.3 | 5.1 | 4.9 | 4.7 |
| 133-138 | 6.2 | 5.8 | 5.4 | 5.2 | 5.0 | 4.7 |
| 139-146 | 6.3 | 5.9 | 5.6 | 5.3 | 5.0 | 4.8 |
| 147-154 | 6.5 | 6.0 | 5.7 | 5.4 | 5.1 | 4.8 |
| 155-163 | 6.7 | 6.2 | 5.8 | 5.4 | 5.2 | 4.9 |
| 164-173 | 6.8 | 6.3 | 5.9 | 5.5 | 5.3 | 5.0 |
| 174-185 | 7.0 | 6.5 | 6.0 | 5.7 | 5.4 | 5.1 |
| 186-201 | 7.3 | 6.7 | 6.2 | 5.8 | 5.5 | 5.2 |
| 202-220 | 7.6 | 6.9 | 6.4 | 6.0 | 5.6 | 5.3 |
| 221-247 | 8.0 | 7.2 | 6.6 | 6.2 | 5.9 | 5.4 |
| 248-292 | 8.5 | 7.6 | 7.0 | 6.5 | 6.1 | 5.6 |
| 293-399 | 9.5 | 8.3 | 7.5 | 7.0 | 6.5 | 5.9 |
| 400-13975 | 11.9 | 10.0 | 8.8 | 8.1 | 7.5 | 6.7 |

Fuente: 2013 Nov 20;310(19):2061-8. doi: 10.1001/jama.2013.280532.

Modo de uso: localizar la celda que cruza el rango de triglicéridos con el rango de colesterol no HDL del paciente para hallar el factor variable que indica la proporción estimada entre triglicéridos y colesterol en las VLDL circulantes. Reemplazar con este valor el denominador en la fórmula de Friedewald.

Ejemplo: en un paciente con colesterol total de 250 mg/dl, triglicéridos de 300 mg/dl, c-HDL 40 mg/dl y colesterol no HDL de 210 mg/dl la proporción hallada es 6,5 (en lugar de 5, como se asume

según Friedewald). Utilizando este factor variable en la fórmula de Friedewald obtenemos un valor de c-LDL = 164 mg/dl (en lugar de 150 mg/dl).

$$c\text{-LDL} = CT - c\text{-HDL} - TG/F$$

Una vez conocido el valor de este factor variable, se reemplaza el denominador F en la fórmula de Friedewald con el valor obtenido en la tabla y se calcula el c-LDL en mg/dl.

COLESTEROL LDL “VERDADERO”

No está suficientemente reconocido que el valor de c-LDL obtenido en el laboratorio incluye al colesterol de la Lp(a). Habitualmente su aporte de colesterol no contribuye en forma significativa y el error introducido por esta simplificación no es relevante, pero en personas con niveles de Lp(a) por encima de 50 mg/dl la sobreestimación de la medición de CT, de colesterol no HDL y de c-LDL puede ser sustancial.

Esta circunstancia podría explicar algunos casos de pacientes que responden poco a las estatinas. Para estimar el valor de c-LDL “verdadero”, esto es, corregido por la concentración de Lp(a), puede aplicarse la modificación que hizo Dahlen a la fórmula de Friedewald, la cual asume que el 30% de la masa de Lp(a) está constituida por colesterol. Esta corrección se admite cuando la cantidad de Lp(a) se expresa en mg/dl

$$c\text{-LDL corregido} = CT - c\text{-HDL} - TG/5 - Lp(a) \times 0,3$$

COLESTEROL REMANENTE

El colesterol remanente representa el colesterol de las lipoproteínas ricas en TG y puede ser calculado con la siguiente fórmula:

$$\text{Colesterol remanente} = CT - c\text{-HDL} - c\text{-LDL}$$

En la fórmula pueden utilizarse los valores del perfil lipídico provenientes de muestras obtenidas tanto en ayuno como sin ayuno. Si el c-LDL se obtiene por cálculo, el colesterol remanente equivale a TG/5. El colesterol remanente es un fuerte factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y se consideran anormales los valores por encima de 30 mg/dl, para muestras en ayuno, y de 35 mg/dl para muestras sin ayuno.

COLESTEROL HDL (C-HDL)

La concentración de C-HDL varía en forma inversa a la concentración de TG. También sabemos que la concentración de C-HDL es regulada por un conjunto de factores moduladores. El ejercicio físico, el consumo moderado de alcohol y los estrógenos, entre otros, elevan los niveles de C-HDL. En cambio, el tabaquismo, el sedentarismo y el sobrepeso son algunas de las circunstancias que producen el descenso en los niveles de C-HDL.

El conocimiento de estos factores moduladores serviría para explicar las alteraciones del nivel de C-HDL y corregirlos en beneficio del paciente, especialmente cuando la concentración de C-HDL se encuentra disminuida sin otra alteración en el perfil lipídico. Bajos niveles de C-HDL influyen tanto en el objetivo de la terapia hipolipemiente como en la estimación del RCV a 10 años.

Podemos deducir que se requiere un método muy preciso para la determinación de C-HDL, ya que alteraciones de ± 5 mg/dl modifican considerablemente la evaluación del riesgo de un individuo. Además, el método debe ser muy sensible para poder medir bajas concentraciones de colesterol.

Por otra parte, los valores de C-HDL se utilizan para calcular, mediante la FF, la concentración de C-LDL y, mediante la diferencia con el CT, la concentración del C-no-HDL,

como veremos ms adelante. De esta manera, un error en la determinación del C-HDL supone un cálculo erróneo del C-LDL y del C-no-HDL.

Al igual que para C-LDL, para la medición de C-HDL en suero no existe ningún método de referencia en el sentido estricto, pues las lipoproteínas son partículas complejas y heterogéneas, lo que hace muy difícil definir la fracción de interés para desarrollar un método para su medida. Sin embargo, existe un consenso mundial de utilizar como método de referencia el desarrollado por el CDC, como vimos anteriormente para C-LDL, que combina ultracentrifugación, precipitación de LDL y cuantificación del C-HDL mediante el método de referencia de Abell-Kendall modificado.

El método del CDC, entonces, es el método recomendado para asignar los valores de los materiales de referencia, puesto que ha sido la base de los amplios estudios epidemiológicos y clínicos en los que se fundamentan los valores discriminantes utilizados para la asignación del RCV. Por tanto, este método es el punto de referencia que mantiene la unión entre las medidas de las concentraciones de C-HDL por cualquiera de los otros métodos y las bases de datos epidemiológicas disponibles. Por otra parte, también, es el método recomendado para establecer y controlar la exactitud de los métodos comerciales, así como para la validación de nuevos métodos para su posterior utilización.

- En la práctica podemos determinar C-HDL por precipitación de las lipoproteínas que contienen apoB mediante una combinación con polianiones (heparina, dextran sulfato, ácido fosfotungstico) y cationes bivalentes (magnesio, manganeso), o por métodos directos, sin separación previa de las HDL, que son métodos homogéneos con distintos principios metodológicos y aptos para autoanalizadores.

- Debemos tener en cuenta que los estudios clínicos y epidemiológicos en los que se basan los conocimientos sobre la asociación de las concentraciones de C-HDL con la ECV fueron realizados con los métodos clásicos de precipitación.
- En casos de hipertrigliceridemia, los métodos de precipitación selectiva pueden no ser efectivos y entonces es necesario recurrir a métodos directos para cuantificar los niveles de C-HDL que presentan menor interferencia por TG.

Significado Clínico

Niveles bajos de c-HDL están asociados en forma independiente con el RCV y esta asociación es aún más fuerte que con c-LDL. Niveles de c-HDL menores de 40 mg/d en hombres y de 45 mg/d en mujeres pueden ser considerados un marcador de RCV incrementado. Sin embargo, recientes estudios de randomización mendeliana y de intervención con inhibidores de CETP han puesto en duda su papel causal

TRIGLICERIDOS

Son moléculas conformadas por un "esqueleto" de glicerol al cual se esterifican cadenas de ácidos grasos. Se emplean dos tipos de métodos:

- *Métodos químicos:* Incluyen la extracción de los TAG mediante solventes orgánicos, luego estos triglicéridos son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol, el cual es oxidado a formaldehído, pudiendo ser este último medido por diversos métodos.

- *Métodos enzimáticos:* Los TAG son sometidos a hidrólisis, posterior a lo cual el glicerol obtenido es sometido a una serie de reacciones enzimáticas acopladas en las que se forma un compuesto denominado *nicotinamida adenina dinucleótido fosfato* (NADP) el cual puede ser medido por espectrofotometría.

Para obtener un nivel exacto de TG, debe restarse el glicerol libre presente en la muestra de glicerol total. Desde el punto de vista analítico el tener en cuenta el glicerol libre hace que los métodos sean engorrosos e inconvenientes.

La contribución de glicerol libre a la medición de TG en la mayoría de los pacientes es pequeña (<10 mg/dL) y no produce un impacto clínico significativo, por lo cual la mayoría de los métodos enzimáticos disponibles no consideran la corrección por glicerol libre. Asimismo, la concentración plasmática de mono y diglicéridos es mínima frente a la concentración plasmática de TG.

Se ha demostrado que aproximadamente un 4% de los pacientes ambulatorios y un 12% de los internados presentan concentraciones de glicerol libre tan elevadas que puedan falsear en más de un 10% la concentración de TG, por lo cual se ha considerado innecesaria la corrección por glicerol libre en los métodos de aplicación clínica.

Entonces, el error cometido al no sustraer el blanco de glicerol, generalmente no es muy grande, excepto para los casos en los que el glicerol endógeno se puede encontrar anormalmente elevado, como en ejercicio extremo, enfermedades hepáticas, diabetes, hemodiálisis, nutrición parenteral, medicación intravenosa que contenga glicerol, estrés, deficiencia de glicerol kinasa.

Método de referencia y de elección

Inicialmente, el Working Group on Lipoprotein Measurement (WGL) recomendó el método del CDC para medir TG porque brindaba trazabilidad a la base de datos epidemiológica para ECV y era relativamente específico para TG, aunque también dosaba algunos diglicéridos y monoglicéridos, mientras que los fosfolípidos y glicerol libre eran removidos durante un proceso de extracción. Para establecer trazabilidad a este método de referencia los métodos para medición de TG no debían dosar glicerol libre. El WGL recomendó que los laboratorios tengan métodos para TG con blanco de glicerol sobre todo para las muestras con TG elevados, y que el blanco de glicerol debía ser mandatorio en laboratorios que se especializasen en la medición de lípidos, que tuviesen grandes poblaciones de pacientes hipertrigliceridémicos o participasen en investigación básica o clínica. Sin embargo, estas recomendaciones fueron generalmente ignoradas por la clase de metodología, que no era aplicable a la clínica diaria.

Luego, el CDC cambio a espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS, del inglés: isotope-dilution mass spectrometry) para glicéridos totales como método de referencia para TG (también dosa glicerol libre, mono y diglicéridos). Los glicéridos totales representan las especies analíticas dosadas por los *Métodos Enzimáticos* que son los recomendados y utilizados por la mayoría de los laboratorios clínicos, recordemos que se basan en la hidrólisis enzimática de los TG (y otros glicéridos) por una lipasa y en la determinación del *glicerol* liberado. Ahora, que el método de referencia del CDC incluye glicerol libre esta fuente de bias es eliminado y los métodos que dosan glicéridos totales concuerdan mejor con este método de referencia.

Significado Clínico

La medición de los TG en sangre se realiza principalmente por las siguientes razones:

- 1- Para calcular el colesterol unido a lípidos de muy baja densidad (C-VLDL) con el fin de estimar el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) mediante la fórmula:

$$\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{C-VLDL} + \text{C-HDL})$$

- 2- Como parte de una detección de lípidos o evaluación de factores de riesgo de coronariopatías.
- 3- Para determinar si los valores bajos de C-HDL se deben a una hipertrigliceridemia y definir el tratamiento en consecuencia.
- 4- Para evaluar el riesgo de desarrollo de una pancreatitis aguda atribuible a una hipertrigliceridemia.
- 5- Para confirmar que un xantoma eruptivo, lipemia retiniana y xantoma palmar son el resultado de una elevación de las lipoproteínas ricas en TG.
- 6- Para determinar si se produce hipertrigliceridemia como efecto secundario a la utilización de determinados fármacos.
- 7- Como seguimiento para determinar la efectividad de la dieta, ejercicios o drogas para la hipertrigliceridemia en el tratamiento para disminuir los niveles de TG. Es necesario regular la dosificación de las drogas según el nivel existente de triglicéridos sanguíneos.

RELACIÓN CT/C-HDL.

La relación *CT/C-HDL* (valor deseable <4.5), denominada *Índice aterogénico o de Castelli*, y la relación *C-LDL/C-HDL* (valor deseable <3.0) constituyen indicadores de riesgo con un valor predictivo mayor que el de los datos aislados, ya que reflejan dos potentes componentes de RCV.

En este sentido, el aumento de la concentración del CT, y específicamente del C-LDL, es un marcador de las lipoproteínas aterogénicas, mientras que una disminución de la concentración de C-HDL se correlaciona con numerosos factores de riesgo, entre los que cabe destacar los componentes del SM.

Cuando se compara el CT, el C-HDL y el índice CT/C-HDL en una población aparentemente sana y en otra de supervivientes de un infarto de miocardio, se comprueba que la relación CT/C-HDL es la que presenta la menor superposición de poblaciones. De ello se deduce el alto poder diferenciador de ECV que presenta el cociente CT/C-HDL, además de una gran capacidad predictiva.

La relación *C-LDL/C-HDL* tiene la misma utilidad que el cociente CT/C-HDL. La similitud entre ambos cocientes se explica porque aproximadamente dos tercios del colesterol plasmático se encuentra en las LDL y, por tanto, existe una relación muy estrecha entre el CT y el C-LDL.

Sin embargo, cuando no se dispone de una medida fiable para estimar C-LDL, por ejemplo, en casos de hipertrigliceridemia, es preferible utilizar el cociente CT/C-HDL.

El uso beneficioso de estos índices como importantes predictores del RCV, se basa en múltiples estudios epidemiológicos que han demostrado que los mismos tienen una correlación mayor con la ECV y, por ello, son mejores predictores de la misma que los parámetros lipídicos en forma aislada.

Otros índices de utilidad clínica

El índice Triglicéridos/colesterol de HDL (*TG/cHDL*) se relaciona inversamente con el diámetro de LDL y con la sensibilidad a la insulina.

Cuando este índice es $\geq 3,5$ nos habla de la presencia de LDL pequeña y densa. Es decir, un paciente puede presentar un colesterol LDL normal pero a expensas de las fracciones más pequeñas, más densas y más aterogénicas. Cuando el índice es $\geq 3,0$ nos indica insulinoresistencia.

Otro índice de utilidad para evaluar la composición de las VLDL es la relación C-VLDL/Triglicéridos totales (*C-VLDL/TG*). Este índice se calcula como $C-VLDL = \text{Colesterol Total} - (C-HDL + C-LDL)$, donde el C-LDL debe ser determinado por método químico y no por cálculo. En una VLDL normal el índice oscila entre 0,2 y 0,3. Cuando es $< 0,17$ estamos ante la presencia de una VLDL enriquecida en TG como se observa en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Cuando este índice es $\geq 0,35$ nos indica la presencia de VLDL rica en colesterol como la que se observa en la Disbetalipoproteinemia familiar

COLESTEROL NO - HDL

Se ha sugerido el uso del colesterol *No-HDL* (*C-No-HDL*) como una mejor herramienta para predecir la muerte por enfermedad cardiovascular. El *C-No-HDL*, se define como la diferencia entre el valor de colesterol total y el de las HDL, por lo que no solo incluye el colesterol de las LDL, sino que comprende las fracciones de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), los remanentes lipoproteicos y la Lp(a).

La importancia del análisis del *C-No-HDL* como predictor y blanco para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, radica en que incluye todas las lipoproteínas que se asocian con riesgo cardiovascular. Por otra parte, el colesterol no-HDL, ha demostrado ser un predictor de mortalidad en hombres y mujeres, tan bueno como el colesterol de las LDL. Constituye una forma rápida y sencilla de estimar el riesgo cardiovascular, la cual requiere solamente de los valores de colesterol total y colesterol HDL.

En estudios de seguimiento de pacientes con hipertrigliceridemia, se ha logrado establecer una asociación directa entre los valores de colesterol no-HDL y el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, siendo esta correlación mejor que la observada cuando se evalúa el colesterol de las LDL. Varones con niveles elevados de colesterol no-HDL presentan el doble del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular que los individuos con niveles bajos, mientras que, en las mujeres, el riesgo es aproximadamente dos veces y medio más alto. Esto tiene importancia, ya que valores elevados de LDL-C, poseen menor poder predictor de riesgo, especialmente en mujeres.

La determinación del *C-No-HDL*, presenta ciertas ventajas frente a la estimación de las LDL por la fórmula de Friedewald, ya que su estimación puede ser inadecuada en sujetos con dislipidemia. Adicionalmente, puede ser estimado aun en pacientes que no se encuentren en ayunas.

$$\text{Col no HDL} = \text{Col Total} - \text{Col HDL}$$

Resumiendo:

- Incluye todas las lipoproteínas que contienen Apo B: VLDL, IDL, LDL, remanentes de LP-Tg y Lp(a).
- Capacidad de ser usado cuando los Triglicéridos son > a 400 mg / dl.

- ATP III recomienda utilizar Col no HDL para evaluar riesgo CV en Diabéticos, siendo el goal terapéutico 30 mg más que el Col LDL
- Económico y de muy fácil determinación
- No se requiere ayuno
- Valores esperados: col-LDL+ 30 mg %
- Excelente correlación con col-LDL (r=0.9) y apo B (r=0.85),
- Correlación no es igual a concordancia

Valores de referencia

| C- No-HDL | |
|------------------|---------------------|
| <130 | Deseable |
| 130-159 | Cercano al deseable |
| 160-189 | Moderadamente alto |
| 190-219 | Alto |
| ≥220 | Muy alto |

- Mejora en la clasificación del score de riesgo cardiovascular

Tabla Nª9: Error en la clasificación del riesgo cardiovascular para C-LDL y C-No HDL

| | Error en la clasificación | Error en la clasificación |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | TG < 200 mg/dl | TG 200 – 400 mg/dl |
| C-LDL calculado | 5% - 17% | 15% - 35% |
| C-LDL directo | 8% - 26% | 10% - 35% |
| C-No HDL | 0% - 11% | 0% - 18% |

Fuente: Russell Warnick, Alan T. Remaley Clinical Chemistry 57:3 (2011)

ELECTROFORESIS DE LIPOPROTEINAS

La finalidad de la electroforesis es separar las fracciones principales de lipoproteínas en bandas relativamente homogéneas para poder evaluar en forma semicuantitativa y cualitativa el perfil lipoproteico completo.

Para lograr una electroforesis de lipoproteínas exacta y reproducible deben controlarse los factores que afectan la migración de partículas en un campo eléctrico. Estas son: carga neta de la molécula, fuerza iónica y viscosidad, Intensidad del campo eléctrico, tipo y medio de soporte (recomendado: gel de agarosa. Otros medios de soporte: papel, gel de poliacrilamida, acetato de celulosa, gel de almidón).

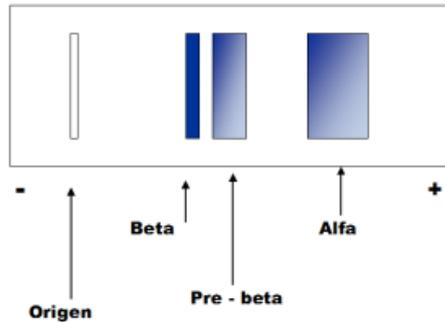
Lipidograma electroforético en gel de agarosa (Método Noble modificado)

Se reserva para las muestras de sueros hipertriglicéridémicos con el objeto de detectar la presencia de quilomicrones y sus remanentes, β -VLDL y aumento de VLDL. Su evaluación es cualitativa y/o semicuantitativa y debe ser analizado teniendo en cuenta los datos de TG y CT.

Debido a su elevado tamaño, los quilomicrones no migran y permanecen en el punto de siembra. Las VLDL migran en posición de α_2 globulinas ($\text{pre}\beta$). Las IDL y LDL se ubican en posición de β globulinas. No obstante, en un individuo normolipémico, la contribución principal a esta banda está dada por la LDL. Por su lado, la mayor parte de las HDL migra en posición de α_1 globulinas, pero existen subfracciones de HDL con movilidad $\text{pre}\beta$. La Lp(a) se encuentra entre las posiciones $\text{pre}\beta$ y β . Esta lipoproteína recibe también el nombre de $\text{pre}\beta$ sumergida y puede ser visualizada en una electroforesis en gel de agarosa cuando su concentración es elevada.

Figura N^o15 : Migración electroforética de las lipoproteínas sobre gel de agarosa

Migración electroforética de las lipoproteínas sobre gel de agarosa



Fuente: http://www.fepreva.org/curso/6to_curso/material/ut17.pdf

La electroforesis se realiza sobre portaobjetos que contienen una solución de agarosa al 0,6% utilizando como buffer de corrida veronal ácido/ veronal sódico, ph 8,6. Una vez concluida la electroforesis, los portaobjetos son sumergidos en una solución fijadora que contiene etanol, metanol, isopropanol y agua destilada. Por ultimo se deshidratan los portaobjetos y se colorean con Sudan black.

La observacion es visual por comparacion con una muestra con valores lipidicos normales. A traves del lipidograma electroforético podemos informar el fenotipo de hiperlipemia que presenta el paciente:

Ejemplo de un modelo de informe:

Lipidograma electroforético

Método: Noble modificado

Alfa lipoproteína: Disminuida

Beta lipoproteína: Normal

Pre beta lipoproteína: Aumentada

Quilomicrones: Ausentes

Conclusión: Hiperlipoproteinemia Fenotipo IV

LIPOPROTEÍNAS DE DENSIDAD INTERMEDIA (IDL)

Son el producto del catabolismo parcial de las VLDL. En estado postprandial aumenta progresivamente la concentración de la IDL en el plasma, alcanzando su pico máximo a las seis horas después de la ingesta.

Cuantificación del Colesterol IDL (Método Wikinski y col)

Se realiza una doble corrida electroforetica en gel de agarosa al 1% utilizando buffer veronal ácido / veronal sódico, ph 8,6. Una vez concluida la primer electroforesis, se sumergen los portaobjetos en un solución precipitante (heparina, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, agua) que precipita las IDL normales y las beta VLDL del fenotipo III de hiperlipemia. Luego de varios lavados con buffer se realiza la segunda electroforesis, a través de la cual las LDL continúan migrando separándose de IDL y beta VLDL. Se cortan las bandas precipitadas, se colocan en un tubo de ensayo y se cuantifica el colesterol de estas lipoproteínas por el método de Zak.

Valores de referencia (en adultos mayores de 20 años): hasta 10 mg/dl (Posadas), hasta 12 mg/dl (Buenos Aires).

Significado Clínico

La IDL se depura normalmente dentro de las 6 horas de la ingesta y habitualmente no se encuentran en sangre luego de un ayuno de 12 – 14 horas. Las IDL y/o beta-VLDL son lipoproteínas ricas en colesterol, que se asocian a arterosclerosis.

Esta técnica nos permite evaluar las concentraciones de estos remanentes de TG, como la IDL normal o la beta VLDL del tipo III, altamente aterogénicas, en pacientes normales o en individuos con alto riesgo cardiovascular como diabéticos o posmenopáusicas. De todos los fenotipos de hiperlipemia, en el tipo III es en el que encontramos los valores más elevados de colesterol IDL, generalmente mayores a 100 mg/dl.

APOLIPOPROTEINAS A Y B

Apolipoproteína B: junto con otros parámetros es fundamental para la identificación de la hiperapobetalipoproteinemia y la hiperlipemia familiar combinada. Posee un elevado valor pronóstico que en ciertos grupos etarios supera al colesterol-LDL. Los métodos recomendados son la inmunturbidimetría y la nefelometría automatizada. El valor de referencia es de 70 – 130 mg/dl.

Apolipoproteína A-I: su medida no supera la utilidad diagnóstica del colesterol-HDL. Los métodos recomendados son la Inmunturbidimetría y la nefelometría automatizadas. El valor de referencia es > 120 mg/dl

Aspectos metodológicos:

Métodos: RIA, RID, EIA, Nefelometría, Turbidimetría,

Controles: CV % 2.1-5.6 apoAI CV % 3.1-6.7 apo B

- No es estricto el ayuno de 12 hs.
- Es automatizable.
- Se conocen los valores de corte
- Tiene patrón de referencia internacional (IFCC) aceptado por la OMS.
- Estabilidad del ApoB en suero: 60 días a -20°C.

Recomendaciones

- Incorporar apo B a las guías clínicas de educación médica
- Adoptar la medida de apoB como alternativa a C-LDL y C-no HDL
- Apo B < 80 mg/dl en pacientes con alto riesgo
- ApoB/ApoA alternativa al índice CT/C-HDL

Tabla N^a 10: Características principales de las Apolipoproteínas B100 y AI

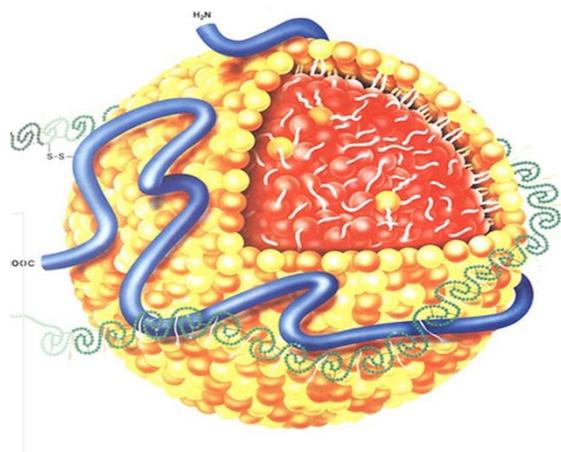
| | Apo B 100 | Apo AI |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Diurnas | 5% | 4% |
| Sexo | Hombre > Mujer | Mujer > Hombre |
| Edad | Aumenta | No Varía |
| Embarazo | Aumenta 60% | Aumenta 30% |
| Alcohol | No Varía | Aumenta |
| Cigarrillo | No Varía | Disminuye |
| Postura | 5% | 9% |
| Oclusión Venosa | 5% | 5% |
| Conservación De La Muestra | 7% | - |

Fuente: elaborada por el Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Universidad Nacional de Bs As

LIPOPROTEINA a (Lpa)

La estructura química de la lipoproteína (a) es similar a la LDL, de la cual difiere debido a la presencia de apolipoproteína (a) unida a apo B100 a través de un puente disulfuro. Esta apolipoproteína a tiene semejanza estructural con el plasminógeno, por lo cual compite con este último por su activador tisular impidiendo el pasaje a plasmina, con un efecto protrombotico. La lipoproteína (a) se sintetiza en el hígado y su concentración plasmática oscila entre <1 mg y> 1.000 mg / dl. Es una partícula semejante a LDL, como una LDL modificada, por lo tanto, altamente aterogénica

Figura N^o 16: Estructura de la lipoproteína(a)



Fuente: Scharnagl, H., Stojakovic, T., Dieplinger, B., Dieplinger, H., Erhart, G., Kostner, GM, ... & Grammer, TB (2019). Comparación de las concentraciones séricas de lipoproteína (a) medidas por seis inmunoensayos disponibles comercialmente. *Atherosclerosis*, 289 206-213.

La estandarización metodológica de su medida ha constituido un problema ya que es una de las lipoproteínas más complejas por su heterogeneidad de tamaño, sus diversos componentes y su estructura inusual. Para medir Lp(a) en plasma o suero se utilizan métodos inmunológicos como ELISA, nefelometría y turbidimetría, con el principal desafío de garantizar la exactitud en su medida de manera de evitar las interferencias metodológicas de las isoformas variables que ofrece el kringle IV-2 de la apoproteína(a). Para discriminar la real contribución de esta partícula al RCV debe determinarse su concentración por métodos fiables que detecten la apoproteína(a) y expresar su cantidad como concentración de apoproteína(a) o como masa total de Lp(a), en mg/dL. Se implementan anticuerpos monoclonales o policlonales tratados y se destaca la importancia de que el material de referencia haya sido certificado por la OMS/IFCC.

Métodos de medición de Lp(a)

- Inmunoensayo enzimático.
- ELISA monoclonal.
- RIA
- Inmunodifusión radial
- Electroforesis para lipoproteínas.
- Turbidimetría (Inmunoturbidimetría)

Valores de referencia:

Nivel deseable: < 20 mg/dl.

Riesgo elevado limítrofe: 20 – 30 mg/dl.

Riesgo elevado: 31 – 50 mg/dl.

Riesgo muy elevado: > 50 mg/dl.

➔ Niveles ≥ 30 mg/dl incrementan dos veces el riesgo relativo para desarrollar Enfermedad Aterosclerótica.

Significado clínico

Se debería solicitar la determinación de Lp(a) en todos los pacientes con hipercolesterolemia familiar. El efecto de Lp(a) es independiente del tipo de mutación genética que haya provocado la hipercolesterolemia familiar, pero los pacientes con mutaciones más graves (de alelo nulo) con Lp(a) mayor a 50 mg/dl presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

La medición de Lp(a) complementa el perfil lipídico y podría resultar de utilidad para evaluar el riesgo en personas con ECVA prematura o recurrente a pesar del tratamiento hipolipemiante óptimo, en pacientes con historia familiar de ECVA prematura, con historia familiar de Lp(a) elevada o con riesgo intermedio. También en individuos con diabetes o enfermedad renal. Un valor elevado de Lp(a) en estos pacientes es indicación de disminuir el colesterol LDL lo máximo posible.

Se debe considerar también su medición en aquellas personas que presentan una reducción de c-LDL menor a la esperada en respuesta a las estatinas de manera de estimar el valor verdadero de c-LDL (ver más arriba “Colesterol LDL verdadero”).

Los niveles de Lp(a) no dependen de la dieta, ya que "en un 90% están condicionados genéticamente" y no responden bien a los tratamientos que se utilizan habitualmente para reducir los niveles de colesterol, como las estatinas. Existen fármacos como los anticuerpos monoclonales anti PCSK9, que podrían ser muy efectivos y lograr una disminución de hasta un 40% en los niveles de Lp(a).

Evaluación del riesgo

Predecir las posibilidades que tiene un individuo de desarrollar un episodio cardiovascular agudo es un desafío médico. La evaluación del riesgo cardiovascular permite ubicar a nuestro paciente dentro del continuum cardiovascular a los fines de justificar el tratamiento y determinar el nivel de intensidad con que se debe implementar. Dado que la enfermedad aterosclerótica tiene un origen multifactorial, para estimar el riesgo de sujetos “aparentemente sanos” de presentar un evento vascular, es importante considerar todos los factores de riesgo en forma simultánea, en esencia, realizar una evaluación del riesgo global.

A partir de grandes estudios epidemiológicos se desarrollaron varios puntajes para predecir el riesgo cardiovascular. Dado que, los sujetos con antecedentes cardiovasculares previos o ciertas circunstancias clínicas como la diabetes implican “per se” un riesgo más elevado, el uso de estas funciones va dirigido a pacientes en prevención primaria, esto es, aquellos en quienes no se ha presentado alguna de las siguientes formas de la ECVA:

Tabla N^a11: Formas clínicas de la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (ECVA)

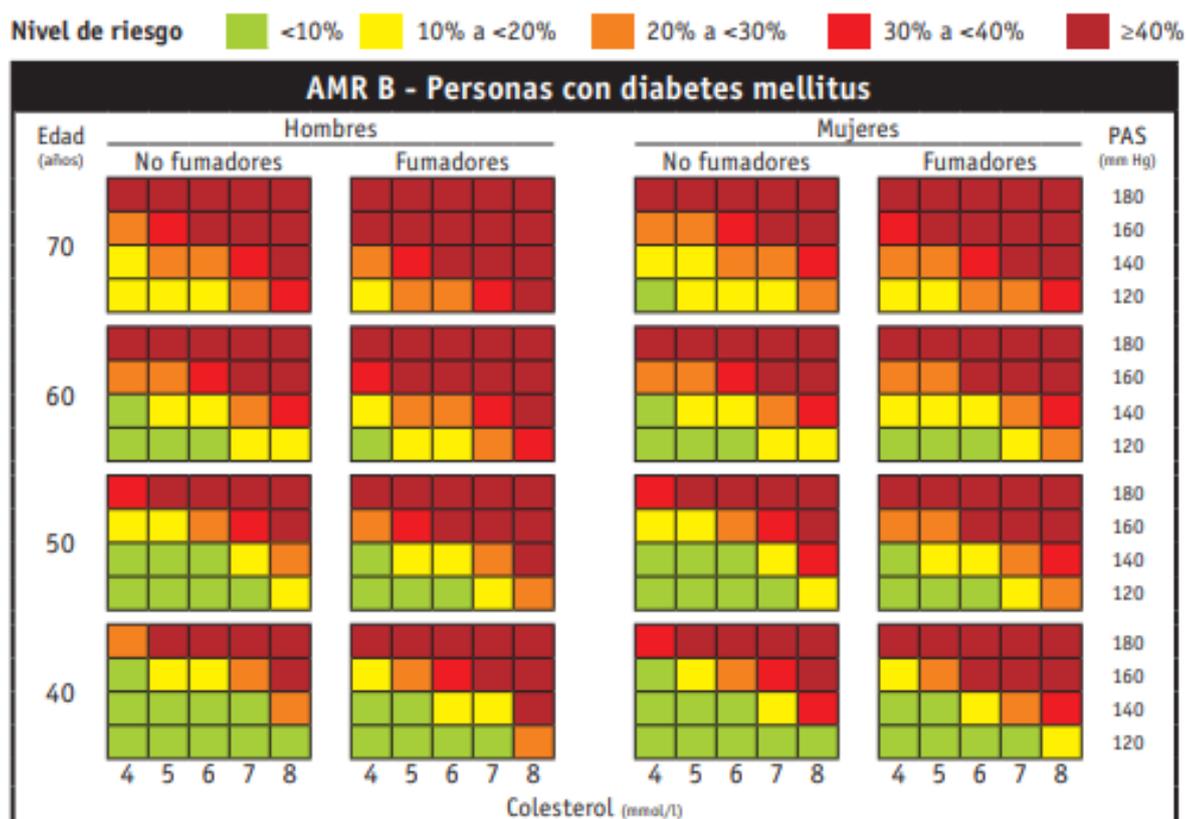
| | |
|---|--|
| ECVA CLÍNICA | <ul style="list-style-type: none"> • Infarto Agudo de Miocardio u otro síndrome coronario agudo. • Revascularización arterial (coronaria, carotídea, periférica). • ACV isquémico de grandes vasos • Manifestaciones clínicas de enfermedad vascular periférica (renal, aortica, carotídea, ileofemoral) |
| EVIDENCIA DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA | <ul style="list-style-type: none"> • Detección de placas ateroscleróticas por angiografía o tomografía coronaria. • Ecco- Stress o pruebas nucleares de perfusión anormales. • Score de calcio coronario ≥ 100 unidades Agatson o \geq percentilo 75^o para edad y sexo. • Ecografía arterial mostrando alteración de la estructura por placas ateroscleróticas (profusión hacia la luz con pérdida de alineación respecto a la pared adyacente, aneurisma de origen aterosclerótico). • Índice tobillo/brazo $< 0,9$. |

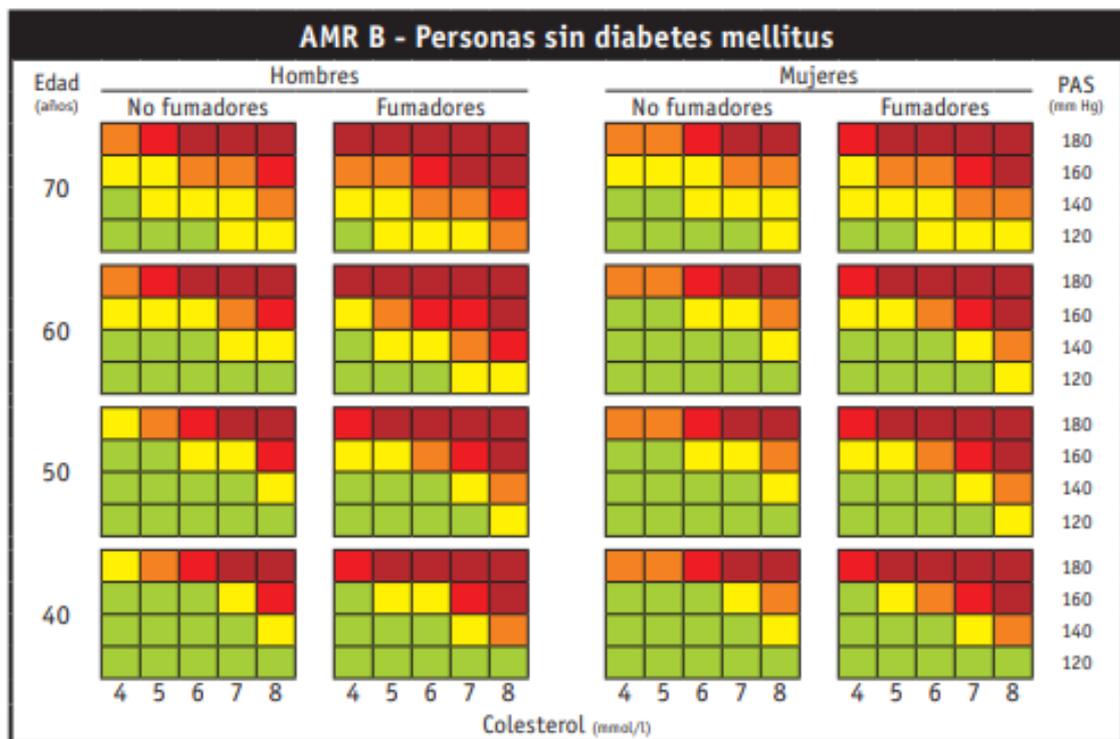
Fuente:<https://www.sociedadargentinelipidos.com/guias>

Los puntajes de riesgo son herramientas muy útiles en la práctica clínica, utilizan variables clínicas fáciles de obtener en el consultorio, pero tienen limitaciones relacionadas con la calibración y la capacidad de discriminación. Lamentablemente, no se cuenta con un puntaje de riesgo surgido de un estudio epidemiológico local. Considerando esta limitación, y a la espera de contar con

funciones propias desarrolladas en nuestro país, la Guía de la Sociedad Argentina de Lípidos recomienda utilizar cualquier puntaje de riesgo para estratificar al paciente en prevención primaria, aunque es razonable priorizar el uso del puntaje de riesgo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para nuestro país, que corresponde a la región B de las Américas.

Figura N°17: Tabla de predicción del riesgo AMR de la OMS/ISH, para los contextos en que se puede medir el colesterol sanguíneo. Riesgo de padecer un episodio cardiovascular, mortal o no, en un periodo de 10 años, según el sexo, la edad, la presión arterial sistólica el colesterol total en sangre, el consumo de tabaco y la presencia o ausencia de Diabetes Mellitus.





Esta tabla sólo debe usarse en los países de la subregión B de la Región de las Américas de la OMS.

Fuente: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd>

Referencias:

- ATPIII. Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of de National Cholesteol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults&Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
- Boekholdt, SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, Non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. JAMA 2012; 307:1302-1309.

- Carmena R. Alteraciones del metabolismo lipídico. En: Farrwras-Rozman Medicina Interna. Ediciones Doyma. 1992. Barcelona, España.
- Coniglio Raúl. Determinación de apolipoproteína B por electroinmunodifusión en pacientes normo e hipercolesterolémicos. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 1983; vol XVII, 3, 401-408
- Consenso del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis Prof Pedro Cossio. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los factores lipídicos que riesgo cardiovascular”. Revista Argentina de Cardiología, 74 supl 1, 2006: 1-12.
- Contreras, Freddy, Lares, Mary et al. Determinación del colesterol no-HDL, en pacientes diabéticos e hipertensos. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. Volumen 27, número 1, 2008: 78-80
- Diaz Diaz JL, Argueso Armesto RM. Guías Clínicas de la Sociedad Gallega de Medicina Interna: Actitud ante pacientes con dislipemia.
- Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA. Medicina Clinica (Barcelona) 2011; 137(1):30.e1–30.e13.
- Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of Low- Density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18:499-502.
- Pereira Roca G, Navarro Despaigne D, Betancourt Rodríguez V de la C y Reyes Durán · Niveles de lipoproteína (a) en mujeres de mediana edad. Informe preliminar. Rev Cubana Endocrinol 1999;10(2):104-9
- Pesce –Kaplan. Química Clínica. Métodos. Editorial Panamericana. 1990

- Royo Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Núñez Cortés JM, Villar Álvarez F, Brotons Cuixart C, Camafort Babkowski M, et al. Rev Esp Salud Pública. 2016; Vol. 90: 24 noviembre: e1-e24
- The plasma parameter log (TG/HDL) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). Clin Biochem. 2001; 34:583-8.
- Wigdorovitz R, Schreier LE, Berg GA, Brites FD, Lopez GI, Gonzalez AI, et al. Lipoproteínas de baja densidad y remanentes: diferentes mecanismos de oxidación y aterogénesis. Acta Bioquim Clin Latinoam 2010; 44 (4): 643-6.
- Wikinski, R.; Schreier, L y Rosental, S. New method for isolating and quantifying intermediate and beta very low density lipoprotein cholesterol. Clin. Chem. Vol 37 N° 11: 1913-1916, 1991.
- Schreier, L; Berg, G; Rosental, S. y col. Colesterol-IDL y/o col-VLDL: un nuevo parámetro en diferentes fenotipos lipoproteicos. Acta Bioq. Clin. Latinoamericana vol XXVII N°1:65-74. 1993.
- Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P, Criado L, Elikir F, Esteban E, Lavalle Cobo A, López G, Masson W, Nogueira JP, Rivas JC, Schreier L, Siniawski D, Spitz B y Cafferata A. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos (2019)
- Consenso sobre manejo de las dislipidemias en pediatría. Comité de Nutrición. Arch Argent Pediatr (2015);113(2):177-186.
- Tapia C, Nogueira JP. El colesterol remanente, no el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, se asocia con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular. Rev. Arg. de Lípidos – (2021) Vol. 5 (1):19-20.

- Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. Rev Esp Cardiol. (2020), 73 (5): 403e1-403 e70.

Traducciones seleccionadas del Clinical Chemistry: No se requiere ayuno para la determinación rutinaria del perfil lipídico: implicaciones clínicas y de laboratorio, incluyendo valores de corte deseables -Declaración de consenso conjunta de la European Atherosclerosis Society y la European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Acta Bioquím Clín Latinoam (2016); 50 (3): 469-87

**CUESTIONARIO
INTEGRATORIO**

ACTIVIDADES

1. *Ordene las lipoproteínas de acuerdo a su contenido proporcional en triglicéridos de mayor a menor.*

I. Lp(a)

II. VLDL

III. HDL

IV. IDL

V. LDL

VI. Quilomicrones

a) VI- IV- III-V-II

b) V- III- I- IV- II- VI

c) III- V- IV-VI- I

d) VI- II- IV- III- V- I

e) III- V- I- II- VI

2. *¿Cuál es la lipoproteína más rica en colesterol (tanto libre como esterificado)?*

a-Lp(a)

b-VLDL

c-HDL

d-IDL

e-LDL

f-Quilomicrones

3. *Marque en las siguientes premisas cuáles son verdaderas y cuáles falsas*

a-El circuito exógeno finaliza con la llegada de los lípidos dietarios al hígado

b-El tamaño de las lipoproteínas es proporcional a la densidad

c-La lipasa hepática actúa antes que la LPL hidrolizando los triglicéridos de los QM

d-El rol de los receptores B:E consiste principalmente en captar partículas LDL e IDL

4. *Ordene las etapas del transporte inverso de colesterol*

I. Depuración hepática del colesterol esterificado

II. Eflujo del colesterol desde las células periféricas hacia el espacio extracelular

III. Esterificación del colesterol libre por la LCAT en la circulación plasmática

IV. Transferencia del colesterol esterificado desde las HDL hacia las lipoproteínas con apo B

circulantes

a) I-II-III- IV

b) II- I- III- IV

c) III- IV- II- I

d) II- III- IV- I

5. *Marque cuál de las siguientes opciones representa una de las vías de llegada de colesterol esterificado al hígado*

a-Difusión pasiva

b-A través del transportador ATP binding Cassette clase A tipo I

c-Por medio de las lipoproteínas con apo B

d-Todas son correctas

6. *¿Cuál de las siguientes alteraciones no es característica de la dislipemia aterogénica que aparece en el síndrome metabólico?*

a-Aumento del colesterol LDL.

b-Hipertrigliceridemia.

c-Formación de LDL pequeñas y densas.

d-Disminución del colesterol HDL.

7. Relacione los tipos de dislipemias con sus características principales

- a-Presenta únicamente aumento de colesterol LDL
- b-No se ha observado aterogénesis
- c-Presenta hipertrigliceridemia de origen mixto
- d-Se caracteriza por la formación de la banda β ancha

Tipo de dislipemia Característica

Tipo I

Tipo IIa

Tipo III

Tipo V

8. La dislipemia tipo IV se caracteriza por:

- a-Aumento de quilomicrones.
- b-Descenso del colesterol total.
- c-Aumento únicamente de la banda β .
- d-Aumento de triglicéridos sintetizados en el hígado.

9. *¿A qué dislipemia corresponde el siguiente perfil lipídico de un paciente masculino que no presenta otros factores de riesgo cardiovascular: col total: 196 mg/dl, col LDL: 106 mg/dl, col HDL: 46 mg/dl, triglicéridos: 220 mg/dl?*

a-Hipercolesterolemia aislada.

b-Hipertrigliceridemia aislada.

c-Dislipemia mixta.

d-Colesterol HDL bajo.

10. *¿Cuál de las siguientes características no corresponde a las dislipemias primarias?*

a-Están presente en más de un familiar del paciente.

b-Pueden presentar manifestaciones clínicas específicas.

c-El colesterol o los triglicéridos aumentan como máximo el 50% respecto al normal.

d-Pueden asociarse a enfermedad cardiovascular.

11. *La hipercolesterolemia poligénica:*

a-Corresponde a los fenotipos IIa, IIb o IV.

b-Es la causa genética más común de aumento de col-LDL.

c-No está influida por factores dietéticos.

d-Presenta frecuentemente manifestaciones clínicas específicas

12- El ejercicio enérgico causa:

a-Disminución en los TG y C-LDL.

b- Aumento de Apo B.

c- Aumento de C-HDL

d- a y c son correctas

e-b y c son correctas

13-En la Diabetes tipo 1 el mecanismo que explica la dislipidemia es:

a-Resistencia periférica a la Insulina

b-Aumento de actividad de la Lipasa Hepática

c-Falla en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en Triglicéridos

d-Aumento en la producción de VLDL

14-En un paciente con Síndrome Nefrótico el cuadro lipoproteico a observar será:

a-Aumento de TG, Aumento de HDL, Disminución de Lp(a)

b-Aumento de CT, Aumento de LDL, Aumento de TG

c-Aumento de LDL, Aumento de Lp(a), Disminución de TG

d-Aumento de HDL, Disminución de VLDL, Aumento de CT

15-Una paciente presenta el siguiente perfil lipídico: CT: 350 mg/dl, TG: 150 mg/dl, HDL: 45 mg/dl, LDL: 270 mg/dl. ¿De cuál dislipidemia secundaria sospecharía?

a-Hepatitis

b-Diabetes tipo 2

c-Síndrome Metabólico

d-Menopausia

16-El consumo excesivo de alcohol produce:

a-Inhibición de la β -oxidación mitocondrial y disminución de la relación NADH/NAD⁺

b-Efectos tóxicos directos sobre las mitocondrias y aumento de la relación NADH/NAD⁺.

c-Inhibición de la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa y disminución de TG

d-Aumento de la acumulación de TG hepáticos y disminución de la relación

NADH/NAD⁺.

17-En la fase pre analítica para el estudio de lípidos, señale la consideración incorrecta

- a- Debe haber mantenido un peso estable en las dos semanas previas al análisis
- b- El tabaco y el ejercicio deben mantenerse de acuerdo a su estilo de vida.
- c- No debe suspender su medicación habitual
- d- Puede realizarse en el transcurso de un proceso infeccioso agudo

18-Para la medición de TG en sangre, señale la razón incorrecta

- a- Para evaluar el riesgo de desarrollo de una pancreatitis aguda atribuible a una hipertrigliceridemia
- b- Para confirmar que un xantoma eruptivo, lipemia retiniana y xantoma palmar son el resultado de una elevación de las lipoproteínas ricas en TG
- c- Para determinar si los valores altos de C-HDL se deben a una hipertrigliceridemia y definir el tratamiento en consecuencia
- d- Para determinar si se produce hipertrigliceridemia como efecto secundario a la utilización de determinados fármacos

19-Colesterol no-HDL. Señale la opción incorrecta

- a- Incluye todas las lipoproteínas que contienen ApoB: VLDL, IDL, LDL, remanentes de LP-Tg y Lp(a).
- b- No puede ser usado con Triglicéridos > a 400 mg/dl.

c- ATP III recomienda utilizar Col no HDL para evaluar riesgo CV en Diabéticos, siendo el goal terapéutico 30 mg más que el Col LDL.

d-No requiere ayuno para su determinación

Caso clínico de integración

Paciente de género femenino, 57 años. Consulta por aumento del colesterol de 3 años de evolución. Recibió tratamiento con fibratos y estatinas, no logrando un descenso satisfactorio de los valores del perfil lipídico.

Antecedentes:

- 1 hermana hipotiroidea
- Padres fallecidos a edad avanzada
- 2 embarazos, 2 hijos
- HTA lábil
- Fumadora de 5 a 6 cigarrillos/día
- Sedentaria

Peso: 64 kg; Talla: 1,53 m; IMC: 27,35 Kg/m²

Estudios de laboratorio:

Glucemia: 80 mg/dl; Creatininemia: 0,73 mg/dl

Col total: 374 mg/dl; Col HDL: 53 mg/dl; TG: 211 mg/dl

1. ¿Qué dislipemia tiene según el perfil lipídico y a cuál fenotipo puede corresponder?

- a) Hipercolesterolemia aislada
- b) Hipertrigliceridemia aislada
- c) Dislipemia mixta
- d) Hipercolesterolemia poligénica

2. ¿Qué colesterol LDL tiene?

- a) 259 mg/dl
- b) 269 mg/dl
- c) 279 mg/dl
- d) 289 mg/dl

3. ¿Qué estudio de laboratorio solicitaría para mejor diagnóstico?

- a) Prueba de tolerancia a la Glucosa
- b) TSH
- c) Determinación de LDL pequeñas densas
- d) PCR us

RESPUESTAS CORRECTAS DE LAS ACTIVIDADES

1- d

2-e

3-

a) V

b) F. Varía en sentido inverso a la densidad

c) F. Actúa a continuación de la LPL hidrolizando los triglicéridos de las IDL

d) V

4-d

5-c

6-a

7- a tipo IIA

b tipo V

c tipo V

d tipo III

8-d

9-b

10-c

11-b

12-d

13-c

14-b

15-d

16-b

17-d

18-c

19-b

Caso clínico

1. c. Presenta una dislipemia mixta. Puede corresponder a un fenotipo IIb.

2. c

3. b. Se debe solicitar TSH para descartar una dislipemia secundaria a un hipotiroidismo subclínico. Se aconseja hacerlo en todos los pacientes con dislipidemia y más en este caso que se trata de una mujer, con antecedentes familiares de hipotiroidismo y con mala respuesta al tratamiento farmacológico.