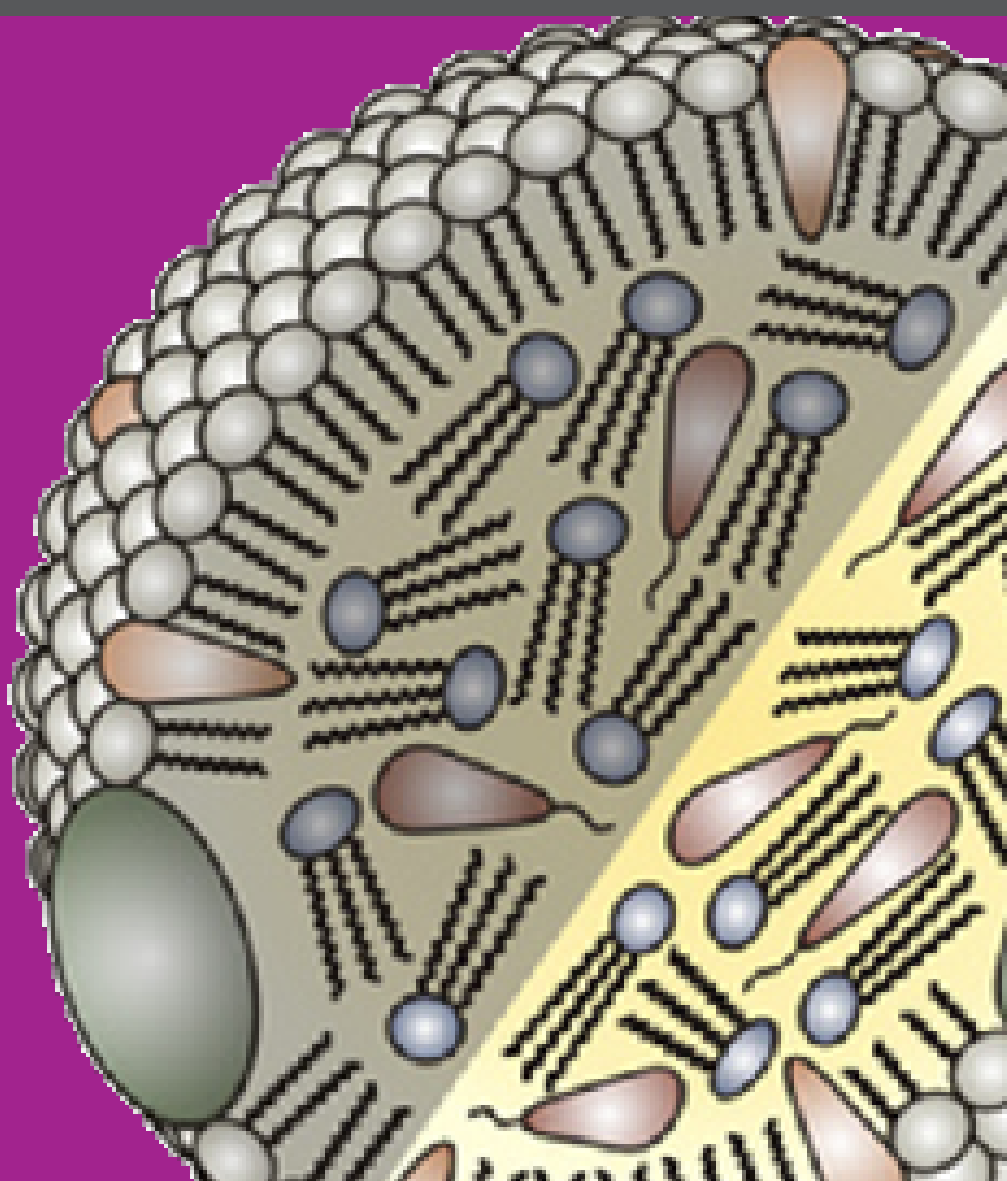


GUÍA DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

CÁTEDRA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA II

María Susana Castillo Rascón
Augusto Ramón Sánchez
Mariana Desirée Villalba Rinck Hansen



EDITORIAL UNIVERSITARIA



EDITORIAL UNIVERSITARIA UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES

Coronel José Félix Bogado 2160
Posadas - Misiones
Tel-Fax: (0376) 4428601

Correo electrónico:
ventas@editorial.unam.edu.ar

Página Web:
www.editorial.unam.edu.ar

Colección: Cuadernos de Cátedra
Coordinación de la edición: Claudio O. Zalazar

María Susana Castillo Rascón; Augusto Ramón Sánchez; Mariana Desirée Villalba Rinck Hansen. Guía de lípidos y lipoproteínas. -1ª ed.- Posadas: Edunam - Editorial Universitaria de la Universidad Nacional de Misiones, 2017.

Libro digital, PDF - (Cuadernos de cátedra)

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-950-579-438-6

1. Lípidos. 2. Lipoproteínas. 3. Educación Superior. CDD 615.739

ISBN: 978-950-579-438-6

Impreso en Argentina

©Editorial Universitaria
Universidad Nacional de Misiones
Posadas, 2017.

Todos los derechos reservados para la primera edición.

ÍNDICE

Introducción	4
Metabolismo de Lípidos y Lipoproteínas	5
Hiperlipemias Primarias	16
Hiperlipemias Secundarias	30
Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas	41
Cuestionario Integratorio.....	61

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es una de las principales causas de morbilidad y 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 (alteración en las concentraciones plasmáticas de lípidos y/o lipoproteínas), la presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, la obesidad, el sedentarismo, y el estrés, entre otros. Es de notar que en la actualidad la diabetes mellitus es considerada directamente un equivalente de enfermedad coronaria. Por otra parte, el riesgo aterogénico es mayor en hombres que en mujeres y se incrementa con la edad.

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.

METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

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.

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.

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.

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 la Lpa.

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 ateroesclerótico, 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 stock 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 **ApoA1** 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.

Apolipoproteína	Composición de aa.	Peso molecular	Función conocida
Apo A.I	243 aa.	28.331	Activa la LCAT
Apo A.II	2 cadenas polipeptídicas 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

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 cardiaco. 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 posinyección de heparina. Los principales sustratos de la LPL son los Qm y las VLDL. Su actividad es estimulada por un cofactor, la ApoCII e inhibida por otro cofactor, la ApoCIII. 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 descriptas es la **Lipasa Endotelial (LE)** con actividad exclusivamente de fosfolipasa A1 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 unido 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 ApoAI y con mucha menor eficiencia ApoE y ApoAIIII. 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.

Enzima	Función	Origen	Cofactor, Activador	Sustrato
Lipoproteína Lipasa (LPL)	TG hifrolasa	Tejido adiposo, muscular esquelético y cardíaco	ApoCII Insulina - ApoCIII	Quilomicrón VLDL
Lipasa Hepática (LH)	TG hidrolasa Fosfolipasa	Hepático	Insulina Andrógenos Hnas Tiroideas Estrógenos	IDL, LDL HDL
Lipasa Endotelial	Fosfolipasa	Múltiples tejidos	Insulina...	HDL
Lecitina Colesterol Acil Transferasa (LCAT)	Esterificación del colesterol	Hepático	ApoAI ApoE	Colesterol libre de HDL

Receptores

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 ApoB100 y ApoE 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) inhibe la Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima A Reductasa, enzima clave en la síntesis de colesterol intracelular, 2) inhibe la síntesis de más receptores para LDL y 3) activa la Acil Colesterol Acil Transferasa (ACAT) favoreciendo el depósito de colesterol en forma de colesterol esterificado.

El **LRP1** o receptor asociado a LDL es un gran receptor de membrana multifuncional. Está involucrado principalmente en el metabolismo de lipoproteínas con ApoE y también en la regulación de la actividad de proteasas. Identifica remanentes de Qm, VLDL, IDL y HDLc, todos con ApoE. También es capaz de unir enzi-

mas 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, VLDL y Lp(a).

El receptor **SR-B1** es un receptor tipo scavenger, tipo BI, que se encuentra en ovario, tejido adrenal, testículo, hígado y que reconocen a las ApoAI, 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 ApoAI. 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 ABC1 se acompaña de disminución en la formación de las HDL.

Receptores celulares para lipoproteínas

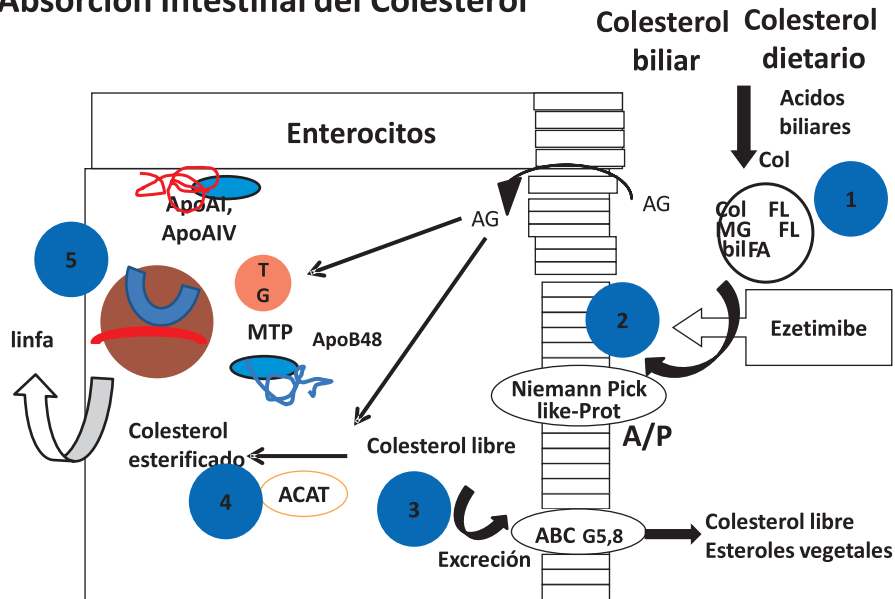
B:E LDL-R	Hepática extrahepática	Apo B, Apo E	LDL, IDL, HDLc (VLDL)
E LRP-1 VLDL-R	Hepática p.arterial-macrófago t. adiposo y muscular	Apo E (LPL-LH)	Remanentes de Qm, de VLDL, IDL, HDLc
Scavenger	Macrófagos	No regulable	LDL modificad Lp(a), IDL, β-VLDL
SR-BI	Ovario, adrenal, testículo, hígado	Apo AI, AII, CII, Regulación se transfiere col	HDL
HDL Transp. ABC-AI	t. extrahepáticos	Apo AI Se toma col	HDL

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. En el lumen intestinal, el colesterol, esteroides y otros ácidos grasos son solubilizados con ácidos biliares formando micelas. La proteína encargada del transporte del colesterol a través de la membrana intestinal fue descubierta no hace mucho tiempo y denominada Niemann Pick C1 like-Protein. Esta proteína se encuentra en el ribete en cepillo y actúa como un transportador activo del colesterol hacia el interior de la célula.

Absorción Intestinal del Colesterol



MTP: Proteína microsomal de transferencia de TG

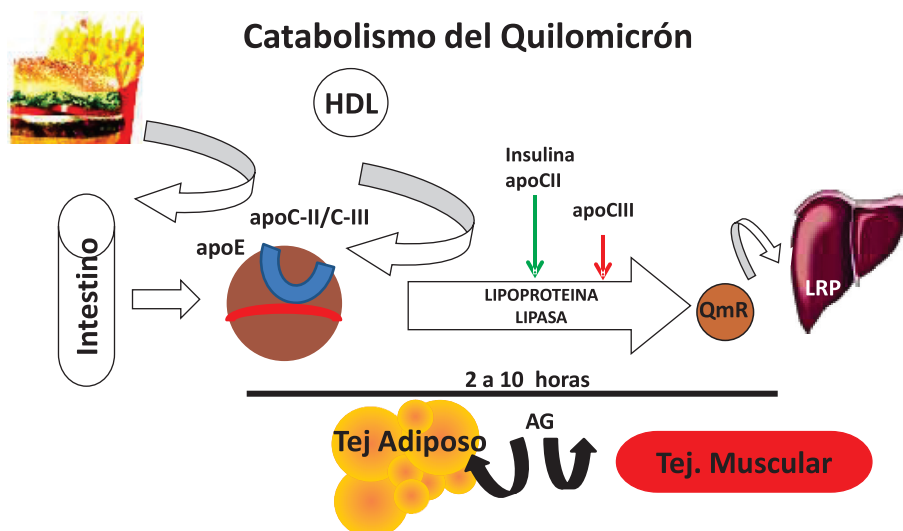
El colesterol libre que ha ingresado a la célula intestinal puede regresar al lumen intestinal a través de los transportadores de colesterol ABC G5 y G8, transportadores ATP dependientes, que se encuentran genéticamente regulados por un receptor intracelular, según la concentración de colesterol dietario.

En el lumen intestinal, los triglicéridos son degradados por los ácidos biliares y por la lipasa pancreática dando lugar a la formación de mono- y diacilglicéridos, que pasan al enterocito por difusión pasiva, para luego ser transportados al retículo endoplásmico liso.

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 ApoAI, 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.

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 ApoCII, ApoCIII y ApoE. En presencia de ApoCII 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 ApoE.



Este proceso de formación y maduración del Qm y aparición del Qmr lleva aproximadamente 2 a 10 horas, siendo estimulado por la ApoCII e inhibido por la ApoCIII. 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 preβ 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.

Metabolismo endógeno

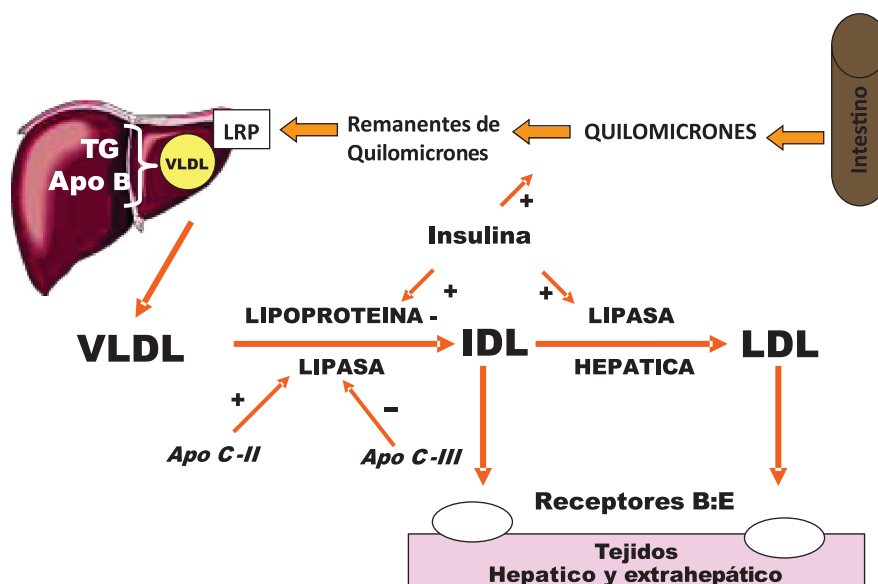
Metabolismo de VLDL

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 ApoB 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 ApoB 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 ApoCII y ApoCIII 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 ApoCII y ApoCIII, pero mantienen su ApoB y ApoE lo que les permite ser captados por los receptores para LDL y los LRP para su catabolismo.



La **IDL** distribuye los lípidos a los tejidos periféricos y es captada por la LH para su catabolismo, esta enzima hidroliza los triglicéridos de la IDL dando lugar a una lipoproteína enriquecida relativamente en colesterol, la LDL.

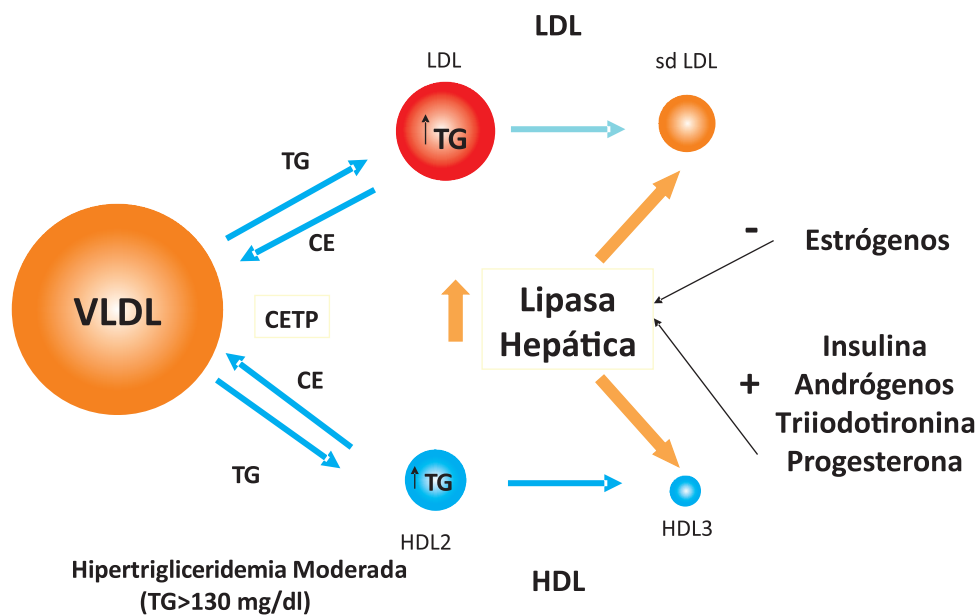
Metabolismo de LDL

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.

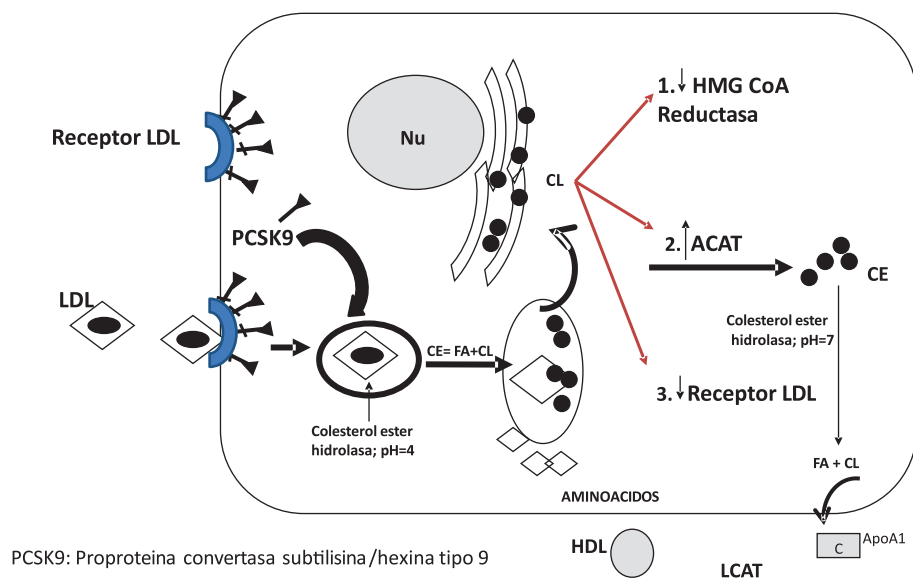
En circulación, las lipoproteínas intercambian componentes entre sí, ya que se encuentran constantemente en contacto. Así, las VLDL ceden triglicéridos a LDL y HDL y a su vez reciben colesterol esterificado de estas lipoproteínas; este intercambio se lleva a cabo por acción de la Proteína Transportadora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

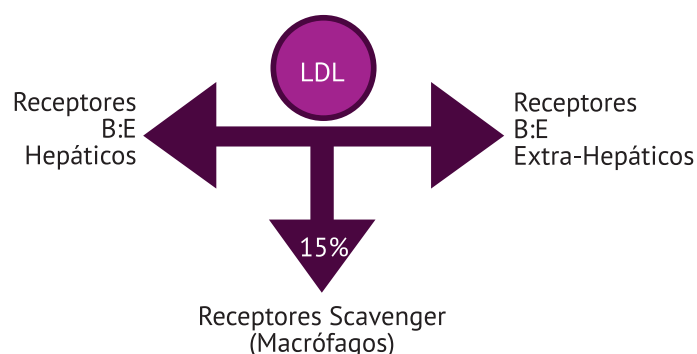


La LDL es reconocida por los receptores B-E a través de su ApoB100, siendo internalizada en la célula. Esta LDL es metabolizada de acuerdo a los pasos antes descritos, generando colesterol libre, el cual cumple 3 importantes funciones regulatorias que impiden la sobrecarga de colesterol en la célula. Las estatinas inhiben la enzima regulatoria de la biosíntesis del colesterol estimulando la mayor síntesis de receptores B-E.



La PCSK9 pro convertasa 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.

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.



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 glicosiladas, Lp(a). A su vez, todas estas lipoproteínas presentan mayor predisposición a la oxidación.

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 por ciento. 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.

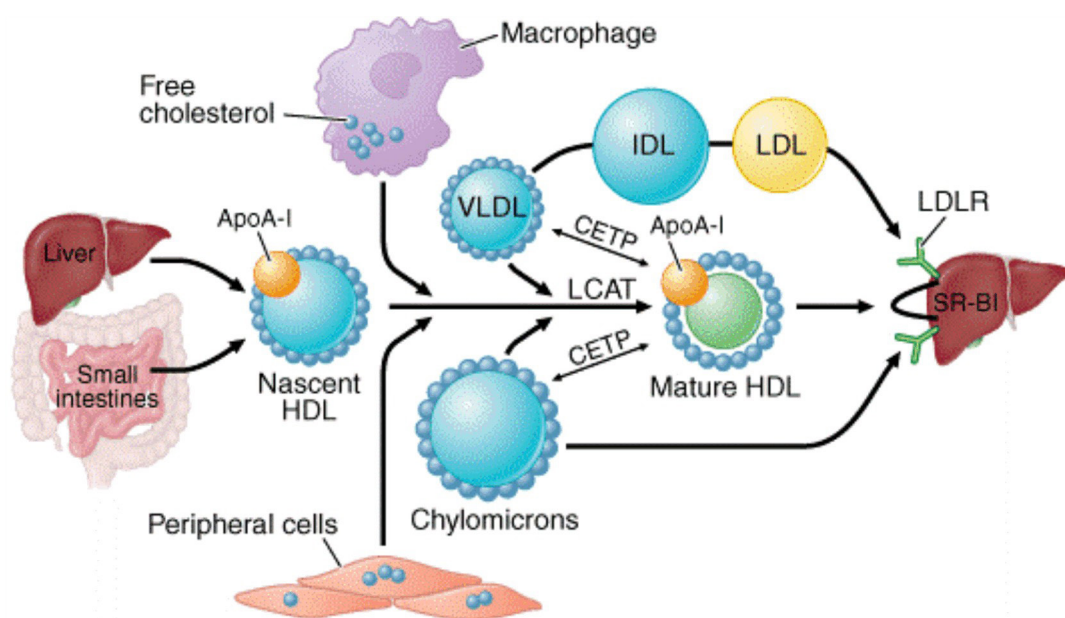
Debemos tener en cuenta que al evaluar la HDL en el laboratorio, medimos simplemente su carga en colesterol libre y esterificado. Sin embargo, la HDL es mucho más compleja, está constituida por proteínas,

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.



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.

HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

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.

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

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 ApoE, el cual codifica para una ApoE 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 ApoE aumenta.

Los fenotipos IV y V son hipertrigliceridemias con la diferencia de que la tipo IV es de origen endógeno a expensas de VLDL y que en la 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 *Ila* de Fredrickson, las hipertrigliceridemias, las cuales pueden presentarse con los fenotipos I, IV y V, y las hiperlipemias mixtas, con los fenotipos *Ilb*, III o IV de Fredrickson.

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

Hipercolesterolemia autosómica dominante

La hipercolesterolemia autosómica dominante (ADH) incluye: hipercolesterolemia familiar, mutación puntual de apoB100 y alteraciones que involucran a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Aproximadamente el 95% de las hipercolesterolemias autosómicas dominantes pertenecen a la hipercolesterolemia familiar. Con respecto a las manifestaciones clínicas las tres entidades son similares y a los efectos de diagnóstico se los puede agrupar.

La **hipercolesterolemia familiar** (HF) es una enfermedad genética, caracterizada por niveles plasmáticos anormalmente elevados de colesterol LDL y por una alta tasa de morbilidad por enfermedad cardiovascular, principalmente coronaria, en edades tempranas. La HF se transmite de forma autosómica dominante y se debe a mutaciones en el gen que codifica los receptores para la LDL.

La HF 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.

Gen del Receptor para LDL

Aproximadamente el 90% de los casos de HF son causados por mutaciones o variantes funcionales en el gen del receptor para LDL. Este gen se localiza en el cromosoma 19 y hasta la fecha se han descrito más de 1.700 mutaciones. La HF se puede manifestar de manera homocigótica (HFHo), cuando ambos alelos (uno de cada progenitor) del mismo gen, tienen la misma mutación (HFHo verdadero), o de manera heterocigótica (HFHe) si se hereda solamente un alelo con mutación de uno de los padres. Se pueden heredar mutaciones distintas en ambos alelos del mismo gen (HF heterocigótica compuesta), o menos frecuentemente pueden heredarse de ambos padres mutaciones en genes diferentes (heterocigóticos dobles). De acuerdo con el grado de actividad residual del receptor del LDL, las mutaciones en el gen para el receptor de LDL se han clasificado convencionalmente como mutación de alelo nulo si la actividad es menor del 2%, o de alelo defectuoso si la actividad está entre el 2 y el 25%. Los pacientes homocigóticos con mutaciones de alelo nulo suelen tener valores plasmáticos de colesterol LDL extremadamente altos, y pronóstico y tratamiento desfavorables. En los pacientes con HFHe, la expresión clínica dependerá del tipo de mutación y del grado de actividad del receptor dependiente del alelo sano.

Gen de la ApoB100

Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 2. Representa entre el 5 al 10 por ciento de los casos de ADH. Las mutaciones en este gen producen una proteína con una capacidad de unión al receptor LDL limitada, lo que conduce a un incremento del colesterol LDL.

La prevalencia es 1/1000 y es autosómica dominante. En esta patología las mutaciones son mucho menos frecuentes que en la HCF, están muy cercanas al codón 3500 y generalmente son simples cambios de una base por otra.

Gen de la PCSK9

Este gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 y codifica una proteína que se une al complejo receptor LDL-ApoB100, favoreciendo la degradación intracelular del receptor. Representa entre el 1 y el 3 por ciento de los casos de ADH. Se han demostrado dos mutaciones de ganancia de la función de la PCSK9 que invariablemente aumentan los niveles plasmáticos de colesterol LDL y una forma de mutación que genera reducciones importantes en el colesterol LDL (pérdida de la función de la PCSK9).

La mutación de PCSK9 asociada a hipercolesterolemia resulta en una proteína que se une 10 veces más fuerte al receptor y promueve una degradación acelerada del mismo.

Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva

Esta hipercolesterolemia se expresa con una característica autosómica recesiva, donde el receptor LDL es normal pero falla su internalización, una de las mutaciones es la del gen de la proteína adaptadora al receptor LDL-protein 1 (LDL RAP1 o AR1). 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.

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 hipolipemiente. Por tanto, se trata de un problema de salud internacional.

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 poligénica 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.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS

Hiperquilomicronemia familiar

Hasta muy recientemente, incluían sólo 3 trastornos hereditarios bien conocidos: déficit familiar de lipoproteína lipasa, déficit familiar de ApoC-II y el inhibidor familiar de lipoproteína lipasa. En los últimos años se ha añadido el déficit familiar de ApoA-V.

Déficit familiar de Lipoprotein Lipasa: Es un trastorno muy poco frecuente, con una prevalencia inferior a un caso por cada millón de individuos. Se debe a la presencia de mutaciones en el gen de la LPL, cuyo locus se sitúa en el cromosoma 829. Se han descrito más de 60 mutaciones distintas y 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. Se ha descrito que algunos heterocigotos, cuando se exponen a causas de hipertrigliceridemia secundaria, podrían presentar un perfil lipídico similar al de la hiperlipidemia familiar combinada.

Las mutaciones del gen de la LPL darían lugar a proteínas truncadas o de estructura anómala con un déficit de su actividad. La actividad de la enzima en el suero se puede medir en situación basal y tras la inyección de heparina. De esta manera, el déficit de actividad lipolítica puede clasificarse en 3 clases: clase I (ausencia de actividad antes y después de heparina); clase II (ausencia de actividad basal, con actividad tras la administración de heparina), y clase III (presencia de actividad reducida basal en diferente grado, sin incremento tras heparina).

En los individuos afectados la enfermedad se presenta en la infancia, prácticamente desde el nacimiento. En los niños y adolescentes se produce una elevación muy importante de los triglicéridos plasmáticos (generalmente entre 1.500 y 10.000 mg/dl) en forma de quilomicrones (fenotipo I). A esta edad la concentración de VLDL suele ser normal, probablemente por un bloqueo de la síntesis hepática, que puede estar mediado por la insulina. Al llegar a la edad adulta, este mecanismo de control se pierde y la producción de VLDL transforma el fenotipo en V (combinación de quilomicrones y VLDL). Desde la lactancia pueden

aparecer crisis repetidas de dolor abdominal, sobre todo tras la ingesta. La complicación más grave y que condiciona la morbimortalidad es el desarrollo de episodios recurrentes de pancreatitis aguda.

Como en otros síndromes de hiperquilomicronemia, pueden encontrarse en la exploración física los xantomas eruptivos característicos, que predominan en nalgas y extremidades, una hepatoesplenomegalia y, en el fondo de ojo, la lipidemia retinal. En la biopsia de médula ósea hay presencia abundante de células espumosas. Es más rara la existencia de una neuropatía periférica. Salvo alguna descripción aislada, en esta enfermedad no parece acelerarse el desarrollo de la aterosclerosis.

El diagnóstico se establece con la medición de la actividad lipolítica del suero, basal y tras la administración de heparina, y las pruebas moleculares para la identificación de las mutaciones en el gen de LPL.

Déficit familiar de ApoC-II: Es también una enfermedad hereditaria muy infrecuente (menos de un caso por millón de individuos), de transmisión autosómica recesiva, debida a mutaciones en el gen de la ApoC-II, la cual es un activador fisiológico de la LPL. Se han descrito unas 15 mutaciones que conllevan un fallo en la traducción de la ApoC-II y un déficit funcional secundario de LPL. Se debe sospechar si los triglicéridos descienden tras la transfusión de plasma normal (que contiene ApoC-II) o si se demuestra su ausencia por electroforesis. Las pruebas moleculares confirmarán la presencia de la mutación. La expresión clínica y su manejo son idénticos al déficit familiar de LPL.

Inhibidor familiar de la lipoproteína lipasa: Existen pocos casos descritos, aunque su patrón hereditario parece autosómico dominante. Se debe a la presencia de un inhibidor circulante de la LPL y suele asociarse a enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune. Se caracteriza por la ausencia de actividad lipolítica plasmática postheparina con valores normales de LPL en el tejido adiposo. Por otra parte, el suero del paciente es capaz de anular la actividad lipolítica de un suero normal. Por lo demás, es indistinguible de las anteriores.

Déficit familiar de ApoA-V: Recientemente se ha descrito algún caso de hipertrigliceridemia grave y síndrome de hiperquilomicronemia en niños homocigotos para mutaciones en el gen de ApoA-V. Los estudios funcionales indican que esta proteína también actúa como un activador de la lipólisis, que estaría reducida en dichos pacientes.

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

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 ApoB 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 lipoproteína 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 LD. 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. De todos modos, del estudio de las familias afectadas se ha establecido que la enfermedad podría transmitirse a través de un mecanismo autosómico dominante.

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: 5/1).

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.

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 detalladas en la tabla I. Además, es característico encontrar concentraciones de colesterol de HDL disminuidas, < 1,03 mmol/L (< 40 mg/dL), y de ApoB < 1,20 g/L (< 120 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.

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

FORMAS MIXTAS DE HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

Hiperlipemia Familiar Combinada

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 anomalías metabólicas, como hipertensión arterial (HTA), resistencia a la insulina, diabetes mellitus (DM) tipo 2, obesidad central, esteatosis hepática y síndrome metabólico.

La HFC es un trastorno hereditario autosómico dominante con elevada penetrancia y afecta aproximadamente al 50% de la descendencia. Hay autores que enfatizan en una herencia más compleja. Es una enfermedad oligogénica en la que subyacen bases genéticas heterogéneas que se asocian de forma diversa entre las familias con HFC. Distintas regiones cromosómicas se han asociado a la HFC. Entre ellas, la región 11q-23-24, que codifica las ApoAI-CIII-AIV, se ha asociado a hipertrigliceridemia, la región 1q21-23 se asocia con DM tipo 2. También, el gen USF1 (Upstream Stimulatory Factor 1) desempeña una función clave en la regulación de los procesos que están alterados como dislipidemia o la resistencia a la insulina. 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 reesterificación alterada de los ácidos grasos en el tejido adiposo.

Debido a su heterogeneidad, complejidad y falta de defectos genéticos específicos, clínicos o bioquími-

cos 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 ApoB (> 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) a (*Adaptado de Red temática en hiperlipidemias genéticas G03/108 del ISCIII*).

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 ApoB 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.

Disbetalipoproteínemia Familiar

La apolipoproteína E en el plasma es principalmente transportado por los Qm, las VLDL y las HDL. Cuando se asocia con estas lipoproteínas la ApoE sirve como ligando para el receptor de LDL y el LRP. En humanos, 3 isoformas comunes de ApoE han sido descritas, designadas E2, E3 y E4. ApoE2 y ApoE3 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 ácida o más básica a la proteína.

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

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 ApoE3, la apoE-2 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 ApoB/ 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 estrías 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 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.

Tabla 2: Factores asociados con disbetalipoproteinemia.

Ambiental/ hormonal	Genético	Disbetaliporproteíemia secundaria
Drogas(corticosteroides, tamoxifeno, retinoides, anticíclicos)	Hipercolesterolemia familiar	Mieloma múltiple
Consumo de alcohol	Hiperlipemia familiar combinada	Lupus eritematoso sistémico
Hipotiroidismo	Reducida actividad de Lipasa Hepática	
Embarazo	Reducida actividad de Lipoprotein Lipasa	
Diabetes		
Insulino resistencia		
Obesidad		
Dieta rica en grasas saturadas y carbohidratos		

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 ApoB. Las mutaciones que llevan a hipobetalipoproteinemia familiar causan una interrupción de la transcripción del gen de la ApoB, con lo que se forman ApoB 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 Cassette 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 ApoB 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

- Mata, P.; Alonso, R.; Ruiz, A.; González-Juanatey, J.R.; Badimóne, L.; Díaz-Díaz, J.L., Munoz, M.T. y et al. (2015) Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España. Documento de consenso. Atención Primaria, 37(1): 56-65.
- Ascaso, J.F., Mata, P., Arbona, C., Civeira, F., Valdivielso, P. y Masana, L. (2015) 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; 27(2):80-96.
- Arteaga, A.; Cuevas, A.; Rigotti, A.; González, F.; Castillo, S.; Mata, P. y Alonso, R. (2007) Hipercolesterolemia familiar heterocigota: diagnóstico molecular y terapia hipolipemiente combinada. Caso clínico. Rev. Méd. Chile; 135: 216-220.
- Durrington, P. (2003) Dyslipidaemia. Lancet; 362:717-731.
- Hegele, R.A. (2001) Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. Am J Hum Genet; 69:1161-77.
- Pejic, R.N. (2006) Lee DT. Hypertriglyceridemia. J Am Board Fam Med; 19:310-6.
- Brunzell, J.D. (2007) Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N Engl J Med.; 357:1009-17.
- Yuan, G.; Al Shali, K.Z.; Hegele, R.A. (2007) Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. CMAJ; 176:1113-20.
- 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 Pérez de Isla L. (2014) Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. Aten Primaria; 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.

Gaddi A, Cicero AFG, Odofo FO, Poli AA, Paoletti R. (2007)

Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vascular Health and Risk Management*:3(6) 877–886.

Wikinski, R.; Schreier, L.; Berg, G.; Brites, F.; López, G.; González, A.; Zago, V. (2010)

Lipoproteínas remanentes aterogénicas en humanos. *Medicina*; 70: 375-380.

Kei A, Miltiadous G, Bairaktari E, Hadjivassiliou M, Cariolou M, Elisaf M. (2015)

Dysbetalipoproteinemia: Two cases report and a diagnostic algorithm. *World J Clin Cases*; 3(4): 371-376.

IMÁGENES DE XANTOMAS

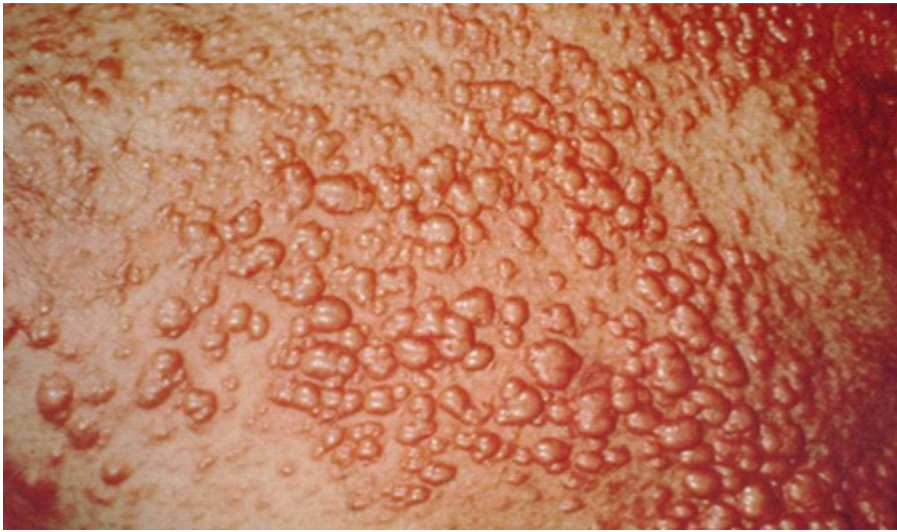


Fig 1: xantomas eruptivos

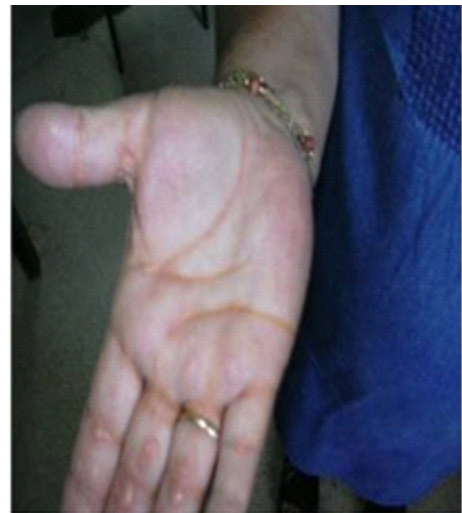


Figura 2: xantomas planos, palmares, tendinosos y tuberosos



Figura 3: xantelasmas

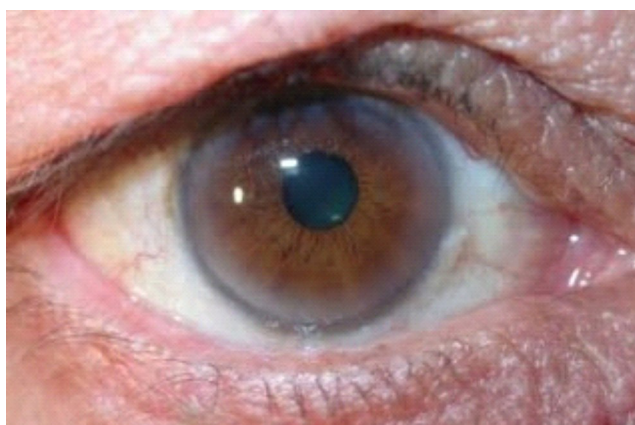


Figura 4: gerontoxon o arco corneal

HIPERLIPEMIAS SECUNDARIAS

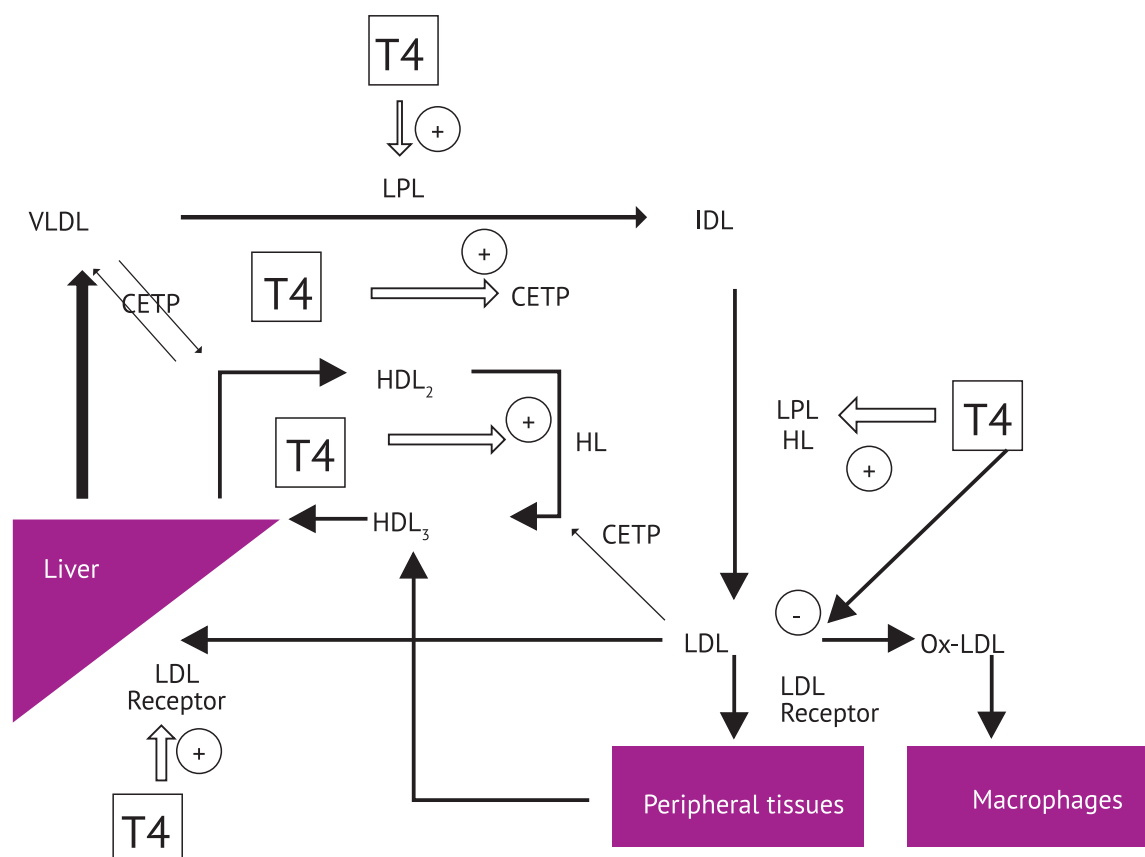
HIPERLIPEMIAS SECUNDARIAS

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 escribirán las causas adquiridas y secundarias de dislipemias más significativas 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 esteroides de colesterol (PTCE), una enzima que transporta esteroides de colesterol desde las HDL2 hasta las VLDL y triglicéridos en la dirección opuesta. Finalmente, las hormonas tiroideas estimulan la lipoproteinlipasa (LPL), la cual cataboliza las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la lipasa hepática (LH), la cual hidroliza HDL2 a HDL3.



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 manifestado, 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 quilomicronemias 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 ApoE 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 ésteres 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 (Lp(a)), los cuales constituyen un factor de riesgo independiente de riesgo cardiovascular, están también elevados en los pacientes hipotiroideos.

Las anomalías arriba descriptas del metabolismo lipídico asociadas con hipotiroidismo manifestado 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 anomalías arriba descritas 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, ApoB 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 esteres 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.

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

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 la 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.

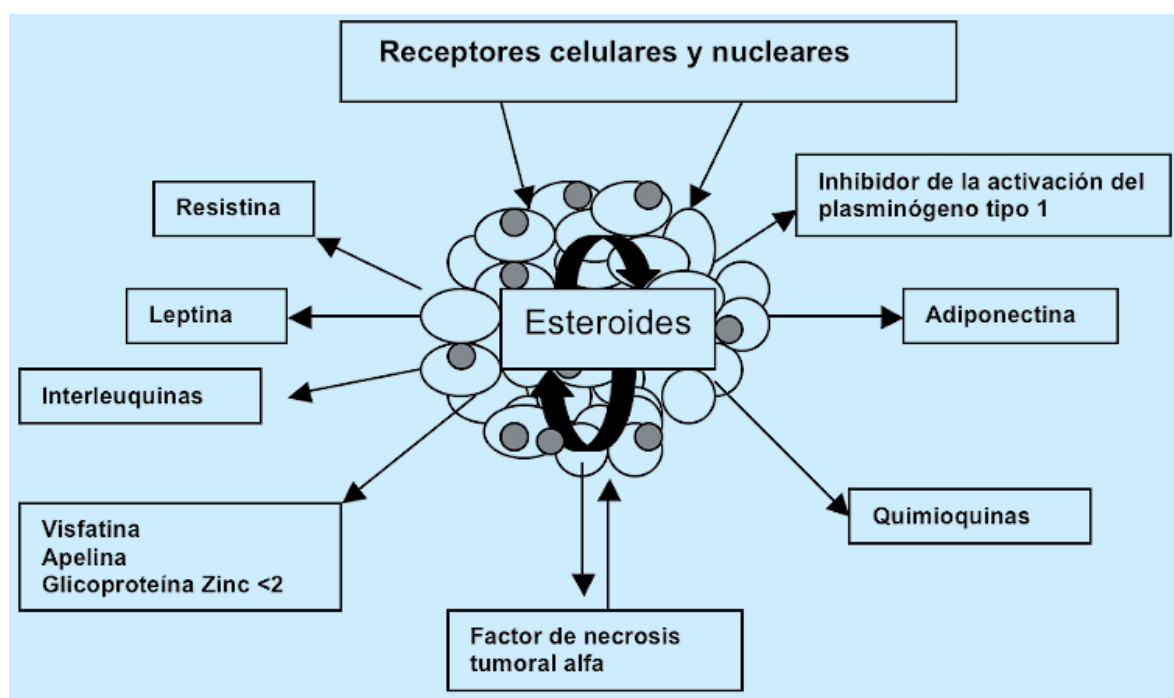


Gráfico 3: Principales adipoquinas relacionadas con el tejido adiposo (Modificado de Argente y cols.)

En la **obesidad** se observa una hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos. Esto conduce a la liberación de adipoquinas y proteínas como la proteína quimio táctica 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

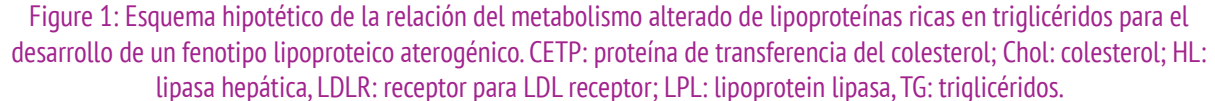
TG y ser almacenados en el tejido adiposo. Es decir, la Insulina en el tejido adiposo, tiene un rol antilipolítico por un lado y lipogénico por el otro.

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 ApoB 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 más 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 esterios de colesterol (PTCE), la cual favorece los intercambios entre lipoproteínas. La masa de CETP plasmática es un determinante de los esterios 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 ApoA1 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 ApoA1 (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.



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.

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.

El cuadro lipoproteico que observaremos en DM2 puede presentarse como:

Aumento de VLDL + LDL

Aumento de remanentes de OM

HDL normal o disminuida

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.

Enfermedades hepáticas

El hígado es el centro de síntesis y de catabolismo de lipoproteínas, esto implica que cualquier trastorno hepatobiliar llevaría al trastorno del metabolismo de las lipoproteínas. Dentro de las enfermedades hepáticas podemos nombrar dos entidades que son colestasis e insuficiencia hepática.

En la **colestasis intra o extrahepática** se observan valores muy elevados de colesterol y fosfolípidos. Los ácidos biliares se acumulan e impiden la degradación del colesterol por retroalimentación negativa. Este mecanismo junto con un aumento de síntesis hepática de colesterol explicaría la hipercolesterolemia.

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.

En la **hepatitis aguda** puede aparecer una hipertigliceridemia 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 apoA1 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.

En la insuficiencia hepática avanzada ya con lesiones del parénquima irreversibles, existe hipolipoproteinemia. 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.

Esteatosis hepática no alcohólica

Se considera la patología hepática más común. Aproximadamente el 20-30% de la población general la padece y ha aumentado a la par de la obesidad. 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 por ciento de los pacientes presenta transaminasas normales. Se la considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico.

La esteatosis hepática no alcohólica comprende un amplio espectro que va desde un simple hígado graso de forma leve pero que puede conducir a formas más graves como la esteatohepatitis no alcohólica, conocida como NASH, con inflamación y daño histológico en los hepatocitos similares a la esteatosis alcohólica, progresando a fibrosis, cirrosis y estadios terminales.

ENFERMEDAD RENAL

Síndrome nefrótico

La HL es una de las características cardinales del SN, en donde ocurren cambios cualitativos y cuantitativos en TC, TG y varias LP incluyendo VLDL, LDL y ApoB. 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 TC. 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 se ha reportado baja, normal y elevada en el SN.

El grado de HL es variable y está influenciado por la severidad de la proteinuria, la edad del paciente, el estado nutricional y la dieta, 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 HL es también muy variable. En la mayoría es transitoria y se correlaciona bien con la actividad de la enfermedad (proteinuria, 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. Además, existe un menor catabolismo y disminuye la síntesis de HDL debido a menores niveles de LPL y L-CAT. Factores responsables por la disminución de actividad de la LPL pudieran ser las pérdidas urinarias del activador ApoCII 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 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. Evidencias crecientes sugieren que todos los componentes de este tipo de dislipidemia son independientemente aterogénicos. Estas partículas de LDL son propensas a modificaciones tales como oxidación o glicosilación, 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 HL de grado variable

con una prevalencia en adultos entre el 30-70%. La incidencia y severidad varía de acuerdo al grado de insuficiencia renal y la modalidad de terapia de reemplazo renal. 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 patogenia de la HL en la uremia se desconoce.

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 ApoCIII es un potente inhibidor de la LPL mientras que la ApoCII es un activador de la misma enzima. Una disminución en el cociente ApoCII/Apo CIII debido a un incremento desproporcionado en los niveles de ApoCIII plasmática es una posible causa de la LPL en la uremia. 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.

También 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 ApoB de LDL puede 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).

Los pacientes con ERC tienen generalmente reducidos los niveles de colesterol HDL comparados con individuos con función renal normal. También se observa disminución de ApoAI y ApoAII. 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 ésteres 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.

Referencias

Evangelos, N.; Liberopoulos, Moses; Elisaf, S. (2002)

Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones*, 1(4): 218-223.

Brenta, G. (2006)

Hipotiroidismo y el sistema cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol*; 35: 164-175.

- Leroux-Arch, M.B. (2009)
Tejido adiposo. *Argent Dermato*, 59:183-192.
- Adiels, M.; Olofsson, M.O.; Taskinen, M.R.; Boren, J. (2008)
Overproduction of Very Low-Density Lipoproteins Is the Hallmark of the Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*; 28:1225-1236.
- Dodson, M.V.; Mir, P.S.; Hausman, G.J.; Guan, L.L.; Du, M.; Jiang, Z.; Fernyhough, M.E.; Bergen, W.G. (2011)
Obesity, Metabolic Syndrome, and Adipocytes. *Journal of Lipids*, ID 721686, doi:10.1155/2011/721686.
- Krauss, R.M. (2004)
Lipids and Lipoproteins in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 27:1496-1504.
- Li, Ch.; Ford, E.S.; Tsai, J.; Zhao, G.; Balluz, L.S.; Gidding, S.S. (2011)
Examination Survey linked mortality study. *Cardiovascular Diabetology*, 10:46, <http://www.cardiab.com/content/10/1/46>
- Vijayaraghavan, K. (2010)
Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease*, 9:144. <http://www.lipidworld.com/content/9/1/144>
- Mooradian, A.D. (2009)
Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 5(3): 150-159.
- Taskinen, M.R.; Barter, P.J.; Ehnholm, C.; Sullivan, D.R.; Mann, K.; Simes, J.; Best, J.D.; Hamwood, S.; Keech, A.C. (2010)
Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetología*, 53:1846–1855.
- Martín Domínguez, V.; González Casas, E.; Mendoza Jiménez-Ridruejo, J.; García Buey, L. y Moreno-Otero, E. (2013)
Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 105 (7):409-420.
- Wanner, C.; Quaschnig, T. (2001)
Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Mar.; 10(2):195-201.
- Tsimihodimos, V.; Mitrogianni, Z.; Elisaf, M. (2011)
Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2011, 5: 41-48.
- Mesquita, J.; Varela, A.; Medina, J.L. (2010)
Dyslipidemia in renal disease: Causes, consequences and treatment. *Endocrinol Nutr.*; 57(9):440-448.
- Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. (2006)
Lipids and Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*, 17: S145–S147.

Vaziri, N.D. (2006)

Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*, 290: F262–F272.

LABORATORIO DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

El estudio del perfil lipídico se realiza para el diagnóstico de las dislipemias, para el control o seguimiento del tratamiento y como actitud preventiva de las lesiones ateroscleróticas. Inicialmente comprende las siguientes determinaciones: CT, C - LDL, C - HDL, CT/C - HDL, TG y aspecto del suero.

¿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 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 *Riesgo Cardiovascular* (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.

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:

Adultos	Colesterol 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 mg/dL >190 mg/dL	Óptimo Intermedio bajo Intermedio alto Alto Muy alto
	Colesterol HDL	< 40 mg/dL (< 50 mujeres*) > 60 mg/dL	Bajo Alto
	Triglicéridos	< 150 mg/dL 150-199 mg/dL 200-499 mg/dL > 500 mg/dL	Deseable Levemente elevados Elevados Muy elevados
* en mujeres es uno de los criterios para Síndrome Metabólico (SM)			
Niños Adolescentes	Colesterol total	< 170 mg/dL 170-199 mg/dL ≥ 200 mg/dL	Deseable Intermedio Elevado
	Colesterol LDL	< 110 mg/dL 100-129 mg/dL ≥ 130 mg/dL	Deseable Intermedio Elevado
	Colesterol HDL	> 45 mg/dL 40-45 mg/dL < 40 mg/dL	Deseable Intermedio Bajo
	Triglicéridos 0-9 años	< 75 mg/dL 75-99 mg/dL ≥ 100 mg/dL	Deseable Intermedio Elevado
	Triglicéridos 10-19 años	< 90 mg/dL 90-129 mg/dL ≥ 130 mg/dL	Deseable Intermedio Elevado

Como todo estudio bioquímico, el análisis del perfil lipídico requiere de un adecuado control y estandarización de las distintas etapas del proceso bioquímico en el laboratorio. *El Panel de Expertos del 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.*

Las mediciones que entregue el laboratorio deben ser **precisas y exactas** y para eso depende de la “Calidad” en las tres etapas de trabajo:

Fase Preanalítica	•Recepción de solicitud • Preparación del paciente. • Toma de muestra. - Conservación y transporte.
Fase Analítica	• Pretratamiento de la muestra. • Análisis. • Cálculos. • Resultado.
Fase Postanalítica	• Informe. • Interpretación bioquímica - clínica.

VARIABILIDAD PREANALÍTICA

Para minimizar la variabilidad preanalítica es necesario conocer y respetar ciertas condiciones que afectan las determinaciones lipídicas:

Estado metabólico 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 hs. 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 hs 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, ApoB 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 Programa Nacional de Educación para el Colesterol (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 apoAI 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, ApoAI y ApoAII 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 ApoB, y aumento de C-HDL.

Ayuno: el perfil lipídico debe realizarse con **ayuno de 12 hs** para asegurar un estado postabsortivo adecuado, imprescindible para la determinación de TG. El dosaje de CT, CHDL y C-no-HDL se podría realizar con ayuno de 8hs, pero es conveniente estandarizar las indicaciones de ayuno de 12 hs para no confundir al paciente y asegurarnos de que cumpla el ayuno en todos los casos. En este periodo el paciente solo puede tomar agua.

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.

VARIABILIDAD BIOLÓGICA

La VB tiene dos componentes, uno **interindividual** (variaciones entre distintos individuos) y otro **intra-individual** (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%

<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

VARIABILIDAD ANALÍTICA

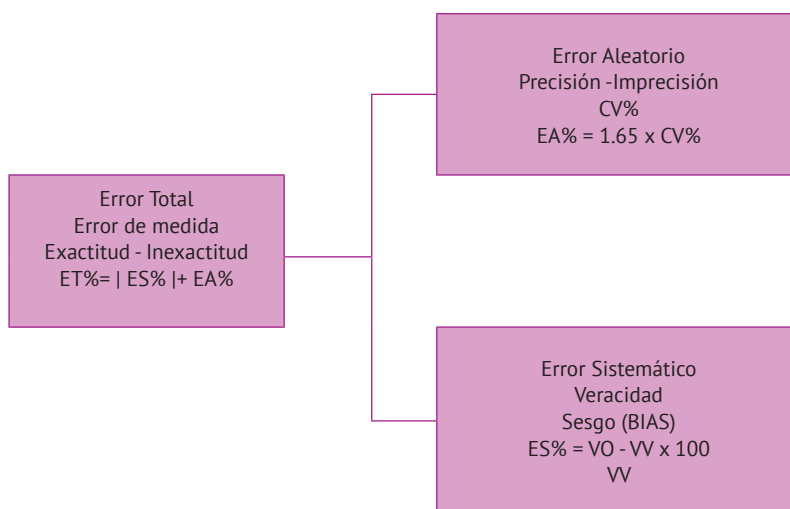
El grado de concordancia entre el valor informado y el valor verdadero es la **exactitud** de una medida y está relacionada con el error de medida, la inexactitud o **error total (ET)**.

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:

■ **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).

■ **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:

Analito	Bias	Imprecisión	ET aceptable
CT	+/- 3% VR	CV% ≤ 3%	≤ 9%
TG	+/- 5% VR	CV% ≤ 5%	≤ 15%
C-HDL	+/- 5% VR	DE ≤ 1.7 mg% (a nivel ≤ 42 mg%) 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

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%	el ES% se considera en Valor Absoluto ya que puede ser (+) o (-) según la desviación con respecto al VV.
EA% = 1.65 X CV%	- 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% = $\frac{VO - VV}{VV} \times 100$	- 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% ≤ 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 ≤ 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 las requisitos analíticos aceptables recomendados por el NCEP de ET ≤ 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 POSTANALÍTICA

Esta fase implica la validación global del informe analítico completo donde se deben hacer observaciones o llamados de atención en cuanto a la validez de las pruebas, interferencias, sugerencias en cuanto a la realización de otras pruebas complementarias o por otra metodología.

Esta etapa es fundamental en cuanto a la interpretación clínica de los resultados. En este punto el bioquímico se debe preguntar **si es correcto decir que un paciente presenta dislipemia con el resultado analítico de una muestra solamente.**

Recomendaciones internacionales → “Con la finalidad de minimizar la VB y el ET, se recomienda realizar dos determinaciones con un intervalo de 14 días, de preferencia en el mismo laboratorio”

Pregunta: ¿cómo sé si el valor de una determinación lipídica cambió significativamente entre dos muestras consecutivas de un paciente por causas clínicas y no por variaciones analíticas o biológicas? Para esto existe una fórmula.

Diferencia crítica, Delta Check o valor de referencia del cambio

$$VRC\% = \sqrt{2} \times 1.96 \times \sqrt{[(CV\%)^2 + (Cvb\% \text{ introindividuo})^2]}$$

↓ (porque son dos muestras)
↓ (valor estadístico Z para 95% de probabilidad)

El **VRC%** nos indica cuando el cambio entre dos valores consecutivos de un paciente es clínicamente significativo, y no debido a variaciones biológicas o analíticas, para esto incluye en su cálculo el **Cvb% intra-individuo** y el **CV% analítico** del método utilizado para la medición de los resultados comparados.

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??

DETERMINACIONES ANALÍTICAS – PERFIL LÍPIDICO.

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.

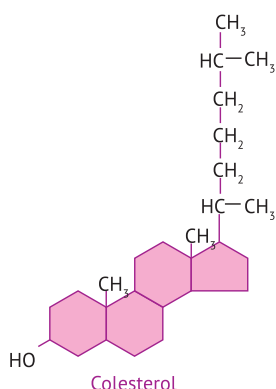
En condiciones normales el aspecto del suero es límpido. Los fenómenos de turbidez son el resultado de la coexistencia de partículas de tamaño molecular mayor a $400 \text{ \AA}$ que logran difundir la luz reflejada. El informe de suero lechoso está hablando de la presencia de quilomicrones, mientras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



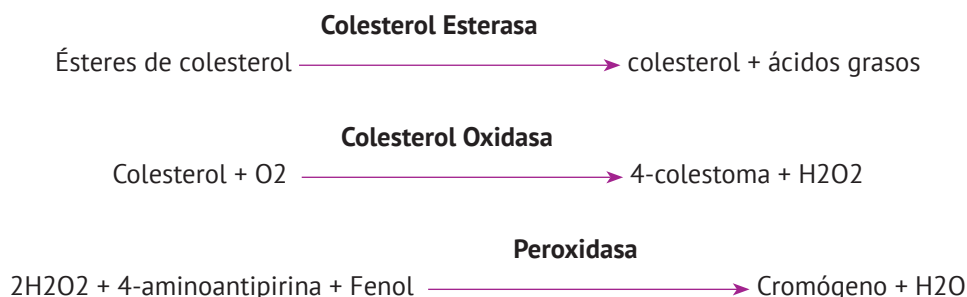
Entre los lípidos y lipoproteínas la determinación de CT es la menos problemática y fue la primera en estandarizarse. El colesterol es una molécula con una composición química definida que existe en forma libre o esterificada con distintos ácidos grasos. En la determinación analítica, las distintas formas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

tado libre y otra esterificado –60 a 75 por ciento–, 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 y 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 demostrado 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 cardíaca 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 hipertriglicéridémicas*.

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 continua 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%):

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

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.

$$C\text{-LDL} = CT - C\text{-HDL} - TG/5$$

¿Cuándo podemos utilizar la FF?

Nivel de TG mg / dL	Concordancia FF con el método de referencia
≤ 200	90%
>200 y ≤ 300	75%
>300 y ≤ 400	60%
>400 y ≤ 500	41%

Gráfico: Concordancia entre la fórmula de Friedewald y el método de referencia.

Fuente: Duymovich, C.; Mazziotta, D.; Brizuela, 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.

Entre 200 y 400 mg/dL los valores de C-LDL estarán distorsionados, en este rango de TG hay mayor cantidad de VLDL, IDL y remanentes, y la relación TG/5 no representaría la proporción de colesterol en estas LRTG, entonces utilizar esta ecuación puede inducir a error.

Con valores > 400 mg/dL podemos deducir que no podemos utilizar la FF y debemos recurrir a métodos analíticos.

A pesar de sus limitaciones la Fórmula de Friedewald es sugerida cuando los Triglicéridos son < 200 mg/dl

COLESTEROL HDL (C-HDL)

Como se observa en el gráfico, de acuerdo al estudio Framingham, un individuo cuyo nivel plasmático de C-HDL es 25 mg/dL, presenta un riesgo aterogénico tres veces mayor que aquellas personas con valores de C-HDL de 55 mg/dL. Por lo tanto, se puede afirmar que el CHDL tiene un **alto valor predictivo**.

El valor de corte por debajo del cual se considera al C-HDL como un factor de riesgo de enfermedad coronaria es 40 mg/dL en ambos sexos, pero como criterio para SM se considera un valor <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres (NCEP-ATP III).

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.

El ATP III no especifica como objetivo directo del tratamiento el aumento de C-HDL ya que considera la evidencia insuficiente para marcarlo como objetivo, además las drogas actualmente disponibles no aumen-

tan significativamente su nivel. A pesar de ello, un nivel bajo de C-HDL debe recibir atención y manejo. Como hemos visto, existe una asociación entre hipertrigliceridemia y bajo C-HDL.

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.

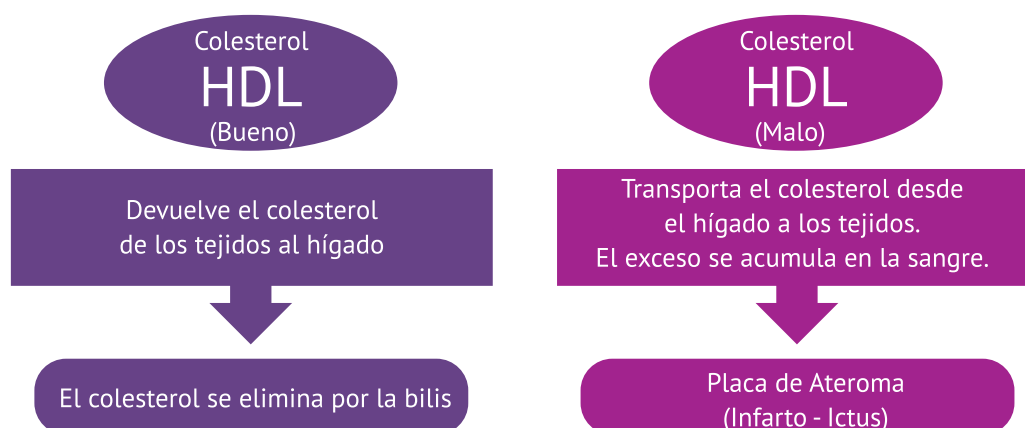
Al igual que para C-LDL, para la medición de C-HDL en suero no existe ningún método de referencia en el sentido estricto, pues las lipoproteínas son partículas complejas y heterogéneas, lo que hace muy difícil definir la fracción de interés para desarrollar un método para su medida. Sin embargo, existe 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 fosfotúngstico) 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

Actualmente se sabe que existe una relación inversa entre hipertrigliceridemia y la concentración de HDL; cuanto menos es la concentración de HDL mayor es el riesgo de enfermedad coronaria. La relación entre el número elevado de partículas ricas en TG (QM, VLDL e IDL) y un mayor riesgo de enfermedad coronaria probablemente se pueda atribuir a los niveles bajos de HDL.

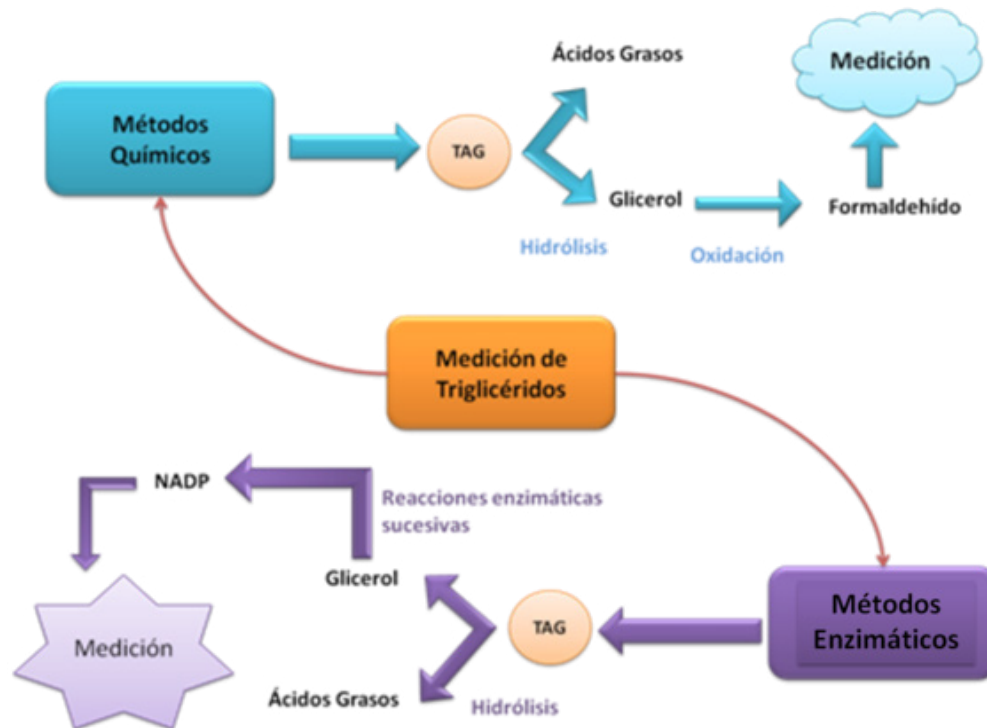


TRIGLICÉRIDOS

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 *ni-cotinamida 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.

METODO 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 mandatario 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:

$$C-LDL = CT - (C-VLDL + C-HDL)$$
- 2 Como parte de una detección de lípidos o evaluación de factores de riesgo de coronopatías.
- 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 insulino-resistencia.

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 calculo. 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 ApoB: VLDL, IDL, LDL, remanentes de LP-Tg y Lp(a).
- Capacidad de ser usado cuando los Triglicéridos son > 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 ApoB ($r=0.85$),
- 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

	Error en la clasificación TG< 200 mg/dl	Error en la clasificación 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%

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.

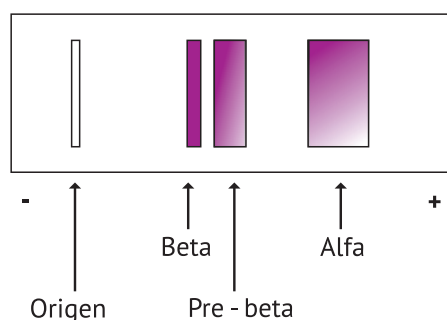
Para lograr una electroforesis de lipoproteínas exacta y reproducible deben controlarse los factores que afectan la migración de partículas en un campo eléctrico. Estas son: carga neta de la molécula, fuerza iónica y viscosidad, Intensidad del campo eléctrico, tipo y medio de soporte (recomendado: gel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

Migración electroforética de las lipoproteínas sobre gel de agarosa



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 último se deshidratan los portaobjetos y se colorean con Sudan black.

La observación es visual por comparación con una muestra con valores lipídicos normales. A través 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

Clasificación de Hiperlipoproteinemias

	Aspecto del suero	TG	Col-Total	Alteración Lipoproteica
HTG exógena (I)	Lechoso	↑	Normal Φ	Acum. Quilomicrones
HiperCol (IIa)	Líquido	Normal	↑	LDL
HiperCol + HTG endógena (IIb)	Opalescente/turbio	↑	↑	VLDL y $\uparrow$ LDL
HTG mixta + HiperCol (III)	Turbio	↑	↑	β VLDL (IDL)
HTG endógena (IV)	Opalescente turbio	↑	Normal ó	VI.DL
HTG mixta (V)	Turbio/Lechoso	↑		Acum. Quilomicrones y VLDL

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 electroforética en gel de agarosa al 1% utilizando buffer veronal ácido / veronal sódico, pH 8,6. Una vez concluida la primera electroforesis, se sumergen los portaobjetos en una 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 hiperapobeta-lipoproteinemia y la hiperlipemia familiar combinada. Posee un elevado valor pronóstico que en ciertos grupos etarios supera al colesterol-LDL. Los métodos recomendados son la inmunoturbidimetría 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 Inmunoturbidimetría 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 ApoB

- 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 ApoB a las guías clínicas de educación médica
- Adoptar la medida de apoB como alternativa a C-LDL y C-no HDL
- Apo B < 90 mg/dl en pacientes con alto riesgo
- ApoB/ApoA alternativa al índice CT/C-HDL

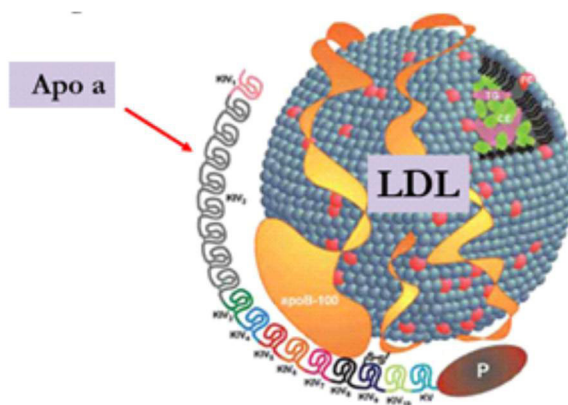
Factores preanalíticos en la medida de APO B 100 Y Apo AI

	Apo B 100	Apo AI
Diurnas	5%	4%
Sexo Hombre	Hombre > Mujer	Mujer >
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	7%	---

LIPOPRTEINA 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 ApoB100 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 protrombótico. La lipoproteína (a) se sintetiza en el hígado y su concentración plasmática oscila entre $<1 \text{ mg y } > 1.000 \text{ mg / dl}$. Es una partícula semejante a LDL, como una LDL modificada, por lo tanto altamente aterogénica.

Es un factor predictor independiente de enfermedad cardiovascular en 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.



Métodos de medición de Lp(a)

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

Valores de referencia:

- Nivel deseable: $< 20 \text{ mg/dl}$.
- Riesgo elevado limítrofe: $20 - 30 \text{ mg/dl}$.
- Riesgo elevado: $31 - 50 \text{ mg/dl}$.
- Riesgo muy elevado: $> 50 \text{ mg/dl}$.

➔ Niveles $\geq 30 \text{ mg/dl}$ 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, en aquellos con historial personal o familiar de enfermedad cardiovascular temprana, pacientes con diabetes o enfermedad renal. Un valor elevado de Lp(a) en estos pacientes es indicación de disminuir el colesterol LDL lo máximo posible.

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 en las últimas fases de desarrollo, los **anticuerpos monoclonales anti PCSK9**, que podrían ser muy efectivos y lograr una disminución de hasta un 40% en los niveles de Lp(a).

Referencias

- ATPIII. Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) 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 Adults8Adult Treatment Panel III). JAMA; 285:2486-97.
- Boekholdt, S.M.; Arsenault, B.J.; Mora, S. et al. (2012) Association of LDL cholesterol, Non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. JAMA; 307:1302-1309.
- Carmena, R. (1992) Alteraciones del metabolismo lipídico. En: Farrwras-Rozman Medicina Interna. Ediciones Doyma. Barcelona, España.
- Coniglio, Raúl (1983) Determinación de apolipoproteína B por electroinmunodifusión en pacientes normo e hipercolesterolémicos. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana; vol. XVII, 3, 401-408.
- Consenso del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis “Profesor Pedro Cossio”. Revista Argentina de Cardiología. Vol. 74, suplemento 1, enero/febrero 2006.
- Contreras, Freddy, Lares, Mary et al. (2008) Determinación del colesterol no-HDL, en pacientes diabéticos e hipertensos. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. Volumen 27, número 1: 78-80.
- Díaz Díaz, J.L.; Argüeso Armesto, R.M. (2006) 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 Clínica (Barcelona) 2011; 137(1):30.e1–30.e13.
- Friedewald, W.; Levy, R.; Fredrickson, D. (1972) Estimation of Low- Density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem; 18:499-502.
- Niveles de lipoproteína (a) en mujeres de mediana edad. Informe preliminar. “Lic. Giovanna Pereira Roca, Dra. Daysi Navarro Despaigne, Dra. Vivian de la C. Betancourt Rodríguez y Lic. Arturo Reyes Durán”. Rev. Cubana Endocrinol, 1999;10(2):104-9.
- Pesce-Kaplan (1990) Química Clínica. Métodos. Editorial Panamericana.

Royo Bordonada, M.A.; Lobos Bejarano, J.M.; Núñez Cortés, J.M.; Villar Álvarez, F.; Brotons Cuixart, C., Camafort Babkowski, M. et al.

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, L.E.; Berg, G.A.; Brites, F.D.; López, G.I.; González, A.I., et al. (2010)

Lipoproteínas de baja densidad y remanentes: diferentes mecanismos de oxidación y aterogénesis. Acta Bioquím Clin Latinoam; 44 (4): 643-6.

Wikinski, R.; Schreier, L y Rosental, S. (1991)

New method for isolating and quantifying intermediate and beta very low density lipoprotein cholesterol. Clin. Chem. Vol 37 N° 11: 1913-1916.

Schreier, L.; Berg, G.; Rosental, S. et al. (1993)

Colesterol-IDL y/o col- γ -VLDL: un nuevo parámetro en diferentes fenotipos lipoproteicos. Acta Bioq. Clin. Latinoamericana vol. XXVII N°1:65-74.

CUESTIONARIO INTEGRATORIO

ACTIVIDADES

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

- 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 la fijación de 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 ApoB.

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 ApoB.
- 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 col-LDL.
- b** Hipertrigliceridemia.
- c** Formación de LDL pequeñas y densas.
- d** Disminución del col-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 ApoB.
- c** Aumento de C-HDL.
- d** a y c son correctas.
- e** b y c son correctas.

13-Con respecto a la variabilidad biológica. ¿Cuál es la consigna incorrecta?

- a** tiene dos componentes, uno interindividual otro intraindividual.
- b** Se puede eliminar.
- c** Se puede disminuir aumentando el número de repeticiones en cada individuo.

14-¿Cuál de estas afirmaciones es correcta?

- a** La importancia del dosaje de c-VLDL es porque esta es la más aterogénica.
- b** Los Quilomicrones se forman de manera endógena exclusivamente.
- c** El Las IDL y/o beta-VLDL son lipoproteínas ricas en colesterol, que se asocian a arterosclerosis.

15- Colesterol no-HDL. Señala la 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.

16- Señala la afirmación correcta:

- a** A medida que disminuye el col-HDL también disminuye el RCV.
- b** La disminución de C-HDL es un Predictor Independiente de RCV, aún con C-LDL bajo.
- c** La disminución de los triglicéridos es un predictor independiente de RCV.

17- Verdadero o Falso

- El Lipidograma electroforético se realiza de rutina en el laboratorio (...).
- El Lipidograma se realiza para identificar los fenotipos de hiperlipemias (...).
- Para la evaluación del Lipidograma electroforético no es necesario contar con el valor previo de CT y TG (...).
- Acetato de celogel es el soporte recomendado (...).

18- El índice de Castelli

- a** Es CT/C-HDL.
- b** Valor deseable <4,5.
- c** Arroja menos información que las determinaciones por separado de CT y C_HDL.
- d** A y b son correctas.

19- Con respecto a la L(a)

- a** Es un factor predictor independiente de enfermedad cardiovascular en los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

- b** Depende de la dieta.
- c** Es una molécula grande y muy aterogénica.

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 b
- 14 c
- 15 b
- 16 b
- 17 Falso, verdadero, Falso, Falso
- 18 d
- 19 a

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.