

FEPREVA

*Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento
de la Enfermedad Vascul ar Aterosclerótica*

Institución Afiliada a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascul ar - Conjunto ABCBA

Lípidos y Lipoproteínas. Características, Fisiología y Acciones Biológicas. Fisiopatología y Diagnóstico Bioquímico de las Dislipemias.

Fernando D. Brites

Bioquímico. Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Profesor Adjunto Regular a cargo de Bioquímica Clínica III, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Investigador Independiente de CONICET

Tomás Meroño

Bioquímico. Jefe de Trabajos Prácticos de Bioquímica Clínica III, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Becario CONICET tipo II

Laura E. Boero

Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología. Jefe de Trabajos Prácticos Regular de la Cátedra Análisis Clínicos II, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Martín Menafra

Bioquímico. Ayudante de 2º de la Cátedra de Anatomía e Histología Humana, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Leonardo A. Gómez Rosso

Bioquímico. Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Jefe de Trabajos Prácticos Regular de la Bioquímica Clínica III, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Departamento de Bioquímica Clínica. Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. CONICET

Objetivos

- Clasificar las lipoproteínas y conocer sus principales características
- Interpretar el metabolismo de las lipoproteínas conociendo las enzimas, proteínas transportadoras y receptores que intervienen en el mismo
- Integrar el metabolismo lipoproteico por medio de la descripción de los ciclos exógeno y endógeno
- Conocer la definición de dislipemias, su clasificación e importancia como factor de riesgo cardiovascular
- Memorizar la fórmula de Friedewald para calcular el colesterol LDL
- Detectar la dislipemia aterogénica como componente del síndrome metabólico

Contenidos

Generalidades sobre los lípidos y las lipoproteínas	3
Integración del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas.....	6
Metabolismo de los lípidos dietarios	6
Ensamble y secreción de los quilomicrones	7
Metabolismo de los quilomicrones.....	8
Síntesis, secreción y metabolismo de las lipoproteínas con Apo B100.....	9
Síntesis, secreción y metabolismo de las lipoproteínas con Apo A	10
Generalidades sobre las dislipemias	14
Clasificación de las dislipemias	14
Según el perfil lipídico	14
Según la etiología	15
Según Fredrickson-OMS	15
Consideraciones sobre dislipemias adquiridas y secundarias.....	16
Diabetes.....	16
Obesidad	18
Síndrome metabólico.....	18
Enfermedad Renal Crónica.....	18
Hipotiroidismo	19
Enfermedades Hepáticas	19
Tabaquismo	19
Alcoholismo	19
Diagnóstico de las dislipemias.....	20
Condiciones para realizar un estudio de lípidos y lipoproteínas	20
Perfil básico de lípidos y lipoproteínas	21
Determinaciones lipídicas y lipoproteicas complementarias.....	23
Bibliografía	24

Generalidades sobre los lípidos y las lipoproteínas

Los lípidos, por su carácter hidrofóbico, no se encuentran circulando libres en el plasma, sino que se unen a proteínas, conformando complejos macromoleculares solubles denominados lipoproteínas. Las lipoproteínas transportan todos los lípidos que circulan en el plasma: colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Sólo una pequeña proporción de los ácidos grasos forman parte de las lipoproteínas, ya que la mayoría de ellos circulan unidos a la albúmina.

Los lípidos no polares, como el colesterol esterificado y los triglicéridos, conforman el núcleo hidrofóbico de la estructura lipoproteica, mientras que la superficie hidrofílica está compuesta por grupos lipídicos más polares, como el colesterol libre y los fosfolípidos, ambos intercalados con moléculas proteicas, lo cual permite la solubilidad de los complejos.

La fracción proteica de las lipoproteínas está integrada por diferentes polipéptidos específicos denominados apoproteínas, que se designan con las letras y números: A-I, A-II, A-IV, A-V, B₄₈, B₁₀₀, C-I, C-II, C-III, D, E, etc. Las apoproteínas participan en el transporte de los lípidos, en el mantenimiento de la estructura y en el metabolismo de las lipoproteínas.

Asociadas a las lipoproteínas existen, además, enzimas y proteínas transportadoras de lípidos, que intervienen en su transformación a lo largo del metabolismo lipídico y en el cumplimiento de sus diferentes actividades fisiológicas.

La nomenclatura más utilizada para las lipoproteínas se basa en la separación por ultracentrifugación a diferentes densidades, características para cada familia lipoproteica. Las variaciones en la densidad de estas partículas están determinadas por su composición relativa en lípidos y proteínas. Las lipoproteínas también pueden separarse por sus diferencias de tamaño, movilidad electroforética y composición apoproteica.



Las principales lipoproteínas son

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteína a [Lp(a)]
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

A su vez, cada una de estas familias lipoproteicas son heterogéneas y se componen de distintas subfracciones que surgen por diferencias en composición y, consecuentemente, en su tamaño y densidad, las cuales poseen diferentes roles con respecto a la aterogénesis.

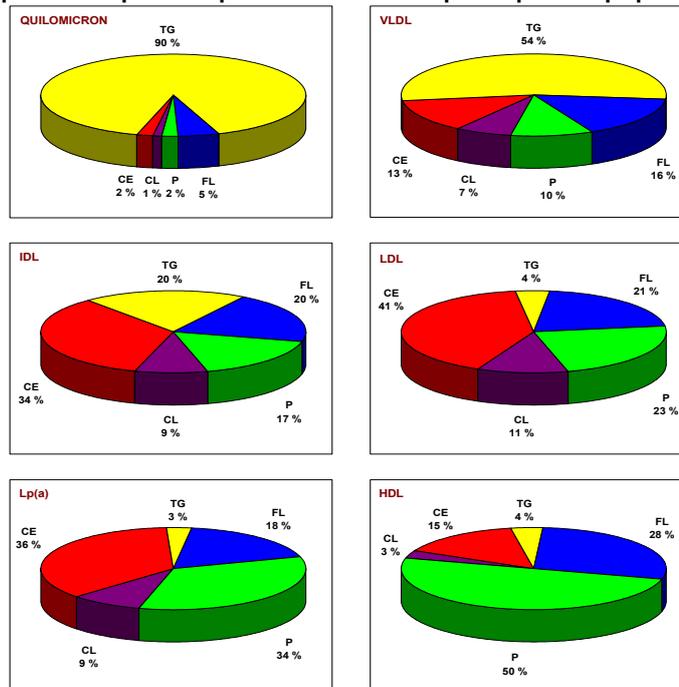
En la Figura 1, se observan las principales lipoproteínas con su composición química.

Tradicionalmente, esta clasificación ha sido la más empleada. Las características principales de se observan en la Tabla 1.

Entre las lipoproteínas antes mencionadas, se incluye a la Lp(a), aunque su nombre responde a la clasificación según el contenido apolipoproteico. Las lipoproteínas más ricas en la fracción lipídica son las menos densas, mientras que aquellas con mayor proporción de apoproteínas son las más densas. A su vez, el tamaño de las lipoproteínas varía inversamente con la densidad de flotación.

En la Tabla 2, se pueden observar las características, localización y función de las apoproteínas más conocidas.

Figura 1
 Composición química porcentual de las principales lipoproteínas



VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; IDL, Lipoproteína de densidad intermedia; LDL, Lipoproteína de baja densidad; Lp(a), Lipoproteína con apo (a); HDL, Lipoproteína de alta densidad; TG, Triglicéridos; FL, Fosfolípidos; P, Proteínas; CL, Colesterol libre; CE, Colesterol esterificado.

Tabla 1
 Características principales de las lipoproteínas

Lipoproteína	Densidad (g/ml)	Movilidad electroforética	Peso molecular (10 ⁶ Da)	Tamaño (nm)	Lípido mayoritario	Apolipoproteínas Principales*
Quilomicrón	<0,95	Origen	>150	100-1000	TG	B ₄₈ ,A-I,A-II, A-IV, A-V,C-I,C-II, C-III,E*
VLDL	0,95-1,006	pre-β (α ₂)	5-130	30-100	TG	B ₁₀₀ ,A-V,C-I, C-II,C-III,E
IDL	1,006-1,019	β	4	25-30	TG / COL	B ₁₀₀ ,E
LDL	1,019-1,063	β	3	20	COL	B ₁₀₀
HDL	1,063-1,210	α (α ₁)	0,3	8-12	FL	A-I,A-II,A-IV, A-V,C-I,C-II, C-III,E
Lp(a)	1,055-1,120	pre-β ₁	5,5	25	COL	(a),B ₁₀₀

TG, Triglicéridos; COL, Colesterol; FL, Fosfolípidos.

Tabla 2
Características de las principales Apolipoproteínas

Apoproteínas	Lipoproteína principal	Origen	Masa (kDa)	Concentración (g/L)	Función
A-I	HDL	Hígado Intestino	28,5	0,80-1,50	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la estructura • Activa la LCAT • Se une al receptor de HDL • Estimula el transporte inverso del colesterol
A-II	HDL	Hígado	17	0,30-0,60	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la estructura • Modula la actividad de la LCAT
A-IV	Quilomicrón HDL	Intestino	46	0,10-0,30	<ul style="list-style-type: none"> • Activa la LCAT • Estimula el transporte inverso del colesterol • Actúa en SNC como anorexígeno • Facilita la formación y secreción del QM
A-V	Quilomicrón, VLDL, HDL	Hígado	39	$1,5 \cdot 10^{-8}$	<ul style="list-style-type: none"> • Facilita la interacción del quilomicrón y de la VLDL con la LPL • Favorece la captación hepática de remanentes
B ₁₀₀	VLDL, IDL LDL, Lp(a)	Hígado	550	0,60-1,20	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la estructura • Se une al receptor B:E
B ₄₈	Quilomicrón	Intestino	265	<0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la estructura
C-I	Quilomicrón HDL	Hígado	6,5	0,05-0,08	<ul style="list-style-type: none"> • Activa la LCAT • Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes
C-II	Quilomicrón VLDL, HDL	Hígado	8,8	0,03-0,07	<ul style="list-style-type: none"> • Activa la LPL • Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes
C-III	Quilomicrón VLDL HDL	Hígado	8,9	0,02-0,06	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la LPL • Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes • Regula la unión de las lipoproteínas al receptor B:E
E	Quilomicrón VLDL, IDL, HDL	Ubicuo	34	0,01-0,06	<ul style="list-style-type: none"> • Se une a receptores B:E y E • Estimula el transporte inverso del colesterol
(a)	Lp(a)	Hígado	300-700	0-1,20	<ul style="list-style-type: none"> • Interacciona con el sistema fibrinolítico

VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; IDL, Lipoproteína de densidad intermedia; LDL, Lipoproteína de baja densidad; HDL, Lipoproteína de alta densidad; VLDL, Lipoproteína de muy alta densidad; Lp, partícula lipoproteica; LCAT, Lecitina: colesterol aciltransferasa; LPL, lipoproteína lipasa.

Las apoproteínas más estudiadas en relación con la enfermedad cardiovascular son las apoproteínas A-I, principal constituyente proteico de las HDL y la apoproteína B₁₀₀. Esta última es prácticamente toda la apoproteína de las LDL. Estudios recientes han demostrado que la concentración plasmática de apo B₁₀₀ y la relación apo B₁₀₀ / apo A-I poseerían elevado valor pronóstico de enfermedad cardiovascular.

Además de la apo B₁₀₀, existe otra apo B, denominada apo B₄₈, de síntesis intestinal, que compone a los quilomicrones. El peso molecular de la apo B₄₈ es de 265 kDa, mientras que el de la apo B₁₀₀ es de 550 kDa. La síntesis de apo B está regulada por "splicing alternativo". En el intestino, existe

un codón de terminación que determina la formación de la apo B₄₈, de menor peso molecular que la apo B₁₀₀ sintetizada en el hígado a partir del mismo gen.



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

Integración del metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas

El metabolismo de las lipoproteínas es frecuentemente dividido en distintas rutas metabólicas con exclusiva finalidad didáctica, ya que *in vivo* las mismas se encuentran estrechamente vinculadas.

Metabolismo de los lípidos dietarios

Las grasas dietarias se encuentran compuestas en su mayoría por colesterol y triglicéridos. Estos lípidos son hidrolizados y procesados durante su trayecto en el aparato digestivo para ser absorbidos por las células de la mucosa intestinal. Es en los enterocitos que tiene lugar la formación del quilomicrón, el cual media la distribución de estos nutrientes.

Si bien es conocido que el colesterol dietario es uno de los contribuyentes al pool de colesterol circulante de un individuo, solo en los últimos años se ha podido identificar y caracterizar a la proteína involucrada en la absorción intestinal del colesterol la cual fue denominada *Niemann-Pick C1 Like 1* (NPC1L1). Esta proteína es la diana del fármaco hipocolesterolemiante denominado ezetimibe. Como el colesterol total circulante es resultado de la síntesis endógena y la absorción intestinal actualmente se ha recomendado a la inhibición dual como estrategia hipocolesterolemiante en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular. Asimismo, los fitoesteroles contenidos en algunos alimentos funcionales actúan a este nivel, bloqueando la absorción intestinal de colesterol. Este colesterol, se empaquetará en el quilomicrón y será transportado al hígado donde se distribuirá a otros tejidos o se utilizará para la síntesis de ácidos biliares.

Por otro lado, los triglicéridos son degradados por la acción concertada de las sales biliares (agentes emulsificadores) y de la lipasa pancreática, principalmente (agente lipolítico). De este modo, se obtienen *sn*-2 monoacilglicéridos y ácidos grasos en la luz del intestino. Si bien aún son desconocidos los mecanismos mediante los cuales estos dos productos ingresan al enterocito, diversas evidencias apuntan a que la absorción de los ácidos grasos y monoacilglicéridos puede darse tanto por difusión (mecanismo de *flip-flop*), como por mecanismos de transporte facilitado a través de proteínas. El CD36 y otras proteínas como la proteína de unión de ácidos grasos -4 (FATP4) facilitarían la captación de los ácidos grasos de cadena larga, los cuales son absorbidos desde la membrana apical y cedidos a la proteína de unión de ácidos grasos (L-FABP). El receptor *scavenger* clase B tipo I (SR-BI) media la toma de colesterol, que, a su vez, requiere del tráfico endosomal de la NPC1L1.

Ensamble y secreción de los quilomicrones

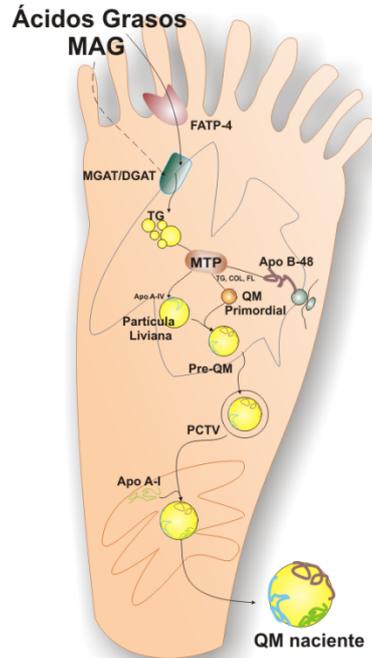
Una vez absorbidos los ácidos grasos y monoacilglicéridos de la dieta, éstos se vuelven a esterificar para formar triglicéridos. El transporte intracelular de los ácidos grasos y los monoacilglicéridos es llevado a cabo por diversas proteínas entre ellas la FATP4. Mayoritariamente, la síntesis de triglicéridos sigue la vía de los monoacilglicéridos bajo catálisis de la acil-CoA: monoacilglicerol aciltransferasa (MGAT) y posterior acilación por la acil-CoA: diacilglicerol aciltransferasa. Este proceso ocurre en la cara citosólica de las membranas del retículo endoplásmico de las células de la mucosa intestinal. Estos productos lipídicos por acción de la proteína de transferencia microsomal (MTP) se depositan en forma de partículas grandes, livianas y ricas en triglicéridos, las cuales van a ser utilizadas para la formación del prequilomacrón (Figura 2).

Por otro lado, el colesterol absorbido es también esterificado en las membranas del retículo endoplásmico por acción de la acilcolesterolttransferasa-2 (ACAT-2). El colesterol esterificado obtenido es también incorporado a la partícula liviana y rica en triglicéridos.

El ensamble del prequilomacrón consiste en un mecanismo concertado que ocurre en la luz del retículo endoplásmico. El primer paso de este proceso es la síntesis del quilomacrón primordial, una partícula pequeña y densa la cual está compuesta por apo B-48, fosfolípidos, y muy baja cantidad de colesterol y triglicéridos. La apo B-48 es sintetizada en las membranas del retículo endoplásmico y a medida que es traducida la proteína se une a la MTP, la cual actúa de chaperona para el correcto plegamiento de la apo B-48, además de incorporar la pequeña cantidad de lípidos necesaria para que la apo B-48 recién sintetizada no sea degradada. Una vez estabilizado el quilomacrón primordial, ocurre la fusión entre éste y la partícula liviana, grande y rica en triglicéridos, la cual contiene apo A-IV como proteína asociada. De esta manera, se origina el prequilomacrón que es una partícula grande, rica en lípidos, en su gran mayoría triglicéridos, y que posee apo B-48 y apo A-IV en su superficie. Esta lipoproteína inmadura es exportada del retículo endoplásmico mediante la intervención del CD36 y la L-FABP hacia el aparato de Golgi, donde es incorporada a una vesícula. La formación de esta vesícula, denominada vesícula de transporte del prequilomacrón, es un proceso complejo en el cual intervienen diversas proteínas y es de crucial importancia ya que constituye uno de los pasos limitantes de la secreción de los quilomicrones por los enterocitos (Figura 2).

Como último paso, luego de arribar al aparato de Golgi, el prequilomacrón es procesado siendo modificados: el patrón de glicosilación de la apo B-48 y la composición de lípidos. Adicionalmente, en este punto puede ocurrir la adición de apo A-I al prequilomacrón. Una vez concluidos estos procesos, el quilomacrón es secretado a la circulación linfática y se incorporará a la circulación sanguínea a través del conducto torácico.

Figura 2
Ensamble y secreción de los quilomicrones



MAG, monoacilglicérido; TG, triglicérido; FATP-4, proteína transportadora de ácidos grasos-4; MGAT, monoacilgliceroltransferasa; DGAT, diacilgliceroltransferasa; QM, quilomicrón; MTP, proteína de transferencia microsomal; PCTV; vesícula de transporte del prequilomicrón.

Metabolismo de los quilomicrones

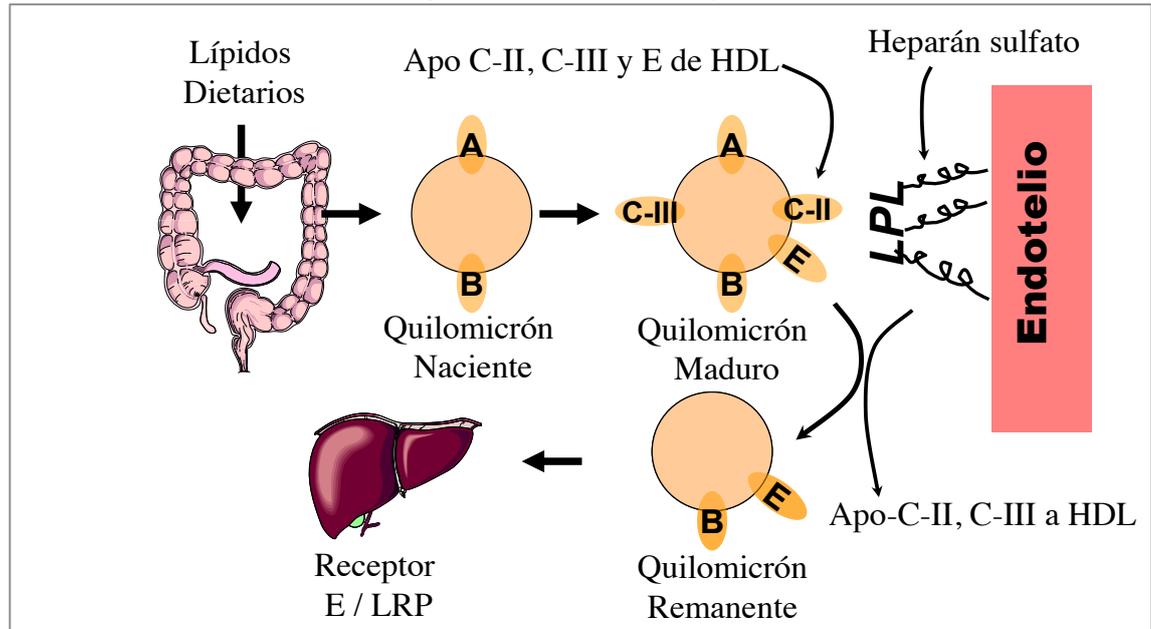
En su trayecto por la circulación, el quilomicrón, completa su maduración al recibir otras apoproteínas como las C-I, C-II, C-III y E, cedidas por las HDL. Una vez maduro, el quilomicrón es capaz de interactuar con la enzima lipoproteína lipasa (LPL) en la superficie del endotelio de los capilares que irrigan tejido adiposo, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. Esta enzima se encuentra unida al heparán sulfato del endotelio del cual puede liberarse por la inyección de heparina. Es activada por apo C-II e inhibida por apo C-III.

La LPL hidroliza rápidamente los triglicéridos a la vez que se desprenden de la estructura del quilomicrón moléculas de colesterol, fosfolípidos y apoproteínas A y C, que son transferidas a la familia de las HDL. Simultáneamente, en las HDL, la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) esterifica el colesterol con ácidos grasos de la lecitina.

 De estas acciones enzimáticas resulta una partícula más pequeña, llamada quilomicrón remanente. Estos remanentes son pobres en triglicéridos, contienen más colesterol que el quilomicrón, carecen de apo C, pero son muy ricos en apo E. Por medio de la apo E y debido a que no poseen apo C, pueden unirse a los receptores hepáticos para su internalización y degradación. El contenido de colesterol de estos remanentes puede ser excretado por vía biliar, o incorporarse a las lipoproteínas de síntesis hepática. En condiciones de ayuno (12 horas) no deberían existir quilomicrones ni sus remanentes en el plasma de un individuo normal.

El camino metabólico explicado es denominado circuito exógeno (Figura 3).

Figura 3
Esquema del circuito exógeno



HDL, lipoproteína de alta densidad; Apo, apoproteína; LPL, lipoproteína lipasa; LRP, proteína relacionada al receptor de LDL.

Síntesis, secreción y metabolismo de las lipoproteínas con Apo B100

Los triglicéridos sintetizados en el hígado se secretan en forma de VLDL naciente. En el retículo endoplásmico rugoso, los ribosomas sintetizan las apoproteínas. Es en el retículo endoplásmico liso donde se produce el ensamble entre los triglicéridos y las apoproteínas, incorporándose también fragmentos de membranas del retículo, que aportan fosfolípidos y colesterol a la estructura. En dicho ensamble cumplen una función relevante la proteína de transferencia microsomal (MTP) y la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP). Estas VLDL nacientes son secretadas a la circulación por el aparato de Golgi. En el plasma, las VLDL maduran adquiriendo más apo C-II procedente de las HDL. De esta forma, resultan un buen sustrato para la acción de la LPL. Esta enzima hidroliza los triglicéridos, produciendo también remanentes de VLDL denominados IDL y a semejanza del catabolismo de los quilomicrones, se desprenden lípidos y apoproteínas que se incorporan a la fracción de HDL.

Estas IDL carecen de apo C, pero conservan la apo E y B necesarias para ligarse a los receptores E y B:E e internalizarse para su degradación. Sin embargo, éste es el camino minoritario ya que el 85 % de las VLDL no son tomadas por las células hepáticas, sino que continúan su degradación por acciones enzimáticas sucesivas, resultando así la formación de diferentes poblaciones de lipoproteínas intermedias. La LPL deja de actuar cuando su sustrato ha sido depletado de su apo C-II. A su vez, la lipasa hepática (LH) comienza a actuar cuando esas lipoproteínas perdieron toda su apo C. Esta enzima completa la hidrólisis de triglicéridos, produciendo finalmente LDL.



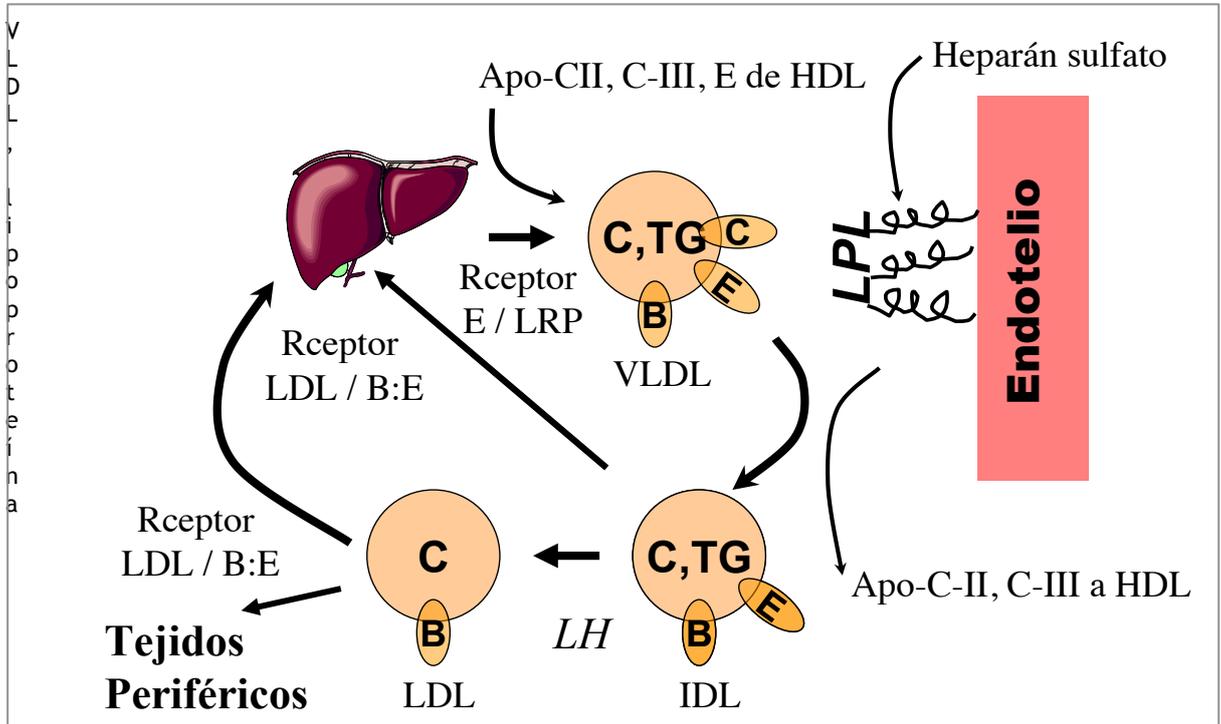
Mientras que la VLDL se cataboliza en pocas horas (4 a 8 horas), la LDL lo hace a lo largo de dos a tres días.

La LDL distribuye el colesterol a los tejidos, por la vía de los receptores celulares B:E, ubicados en las *fositas cubiertas* de las membranas. Estas se invaginan formando vesículas endocíticas que transportan la LDL hacia los lisosomas. Las enzimas hidrolíticas degradan la apo B a aminoácidos. El colesterol esterificado se hidroliza por acción de una lipasa ácida: la colesterol-ester-hidrolasa, que actúa a pH 4. Ese colesterol así liberado puede ser utilizado por la célula, pero principalmente cumple con las tres funciones regulatorias mencionadas anteriormente.

Estas acciones regulatorias previenen la sobrecarga de colesterol en las células. Para poder salir de la célula, el colesterol esterificado se hidroliza por una colesterol-éster-hidrolasa, que actúa a pH 7. Durante una dieta normal, más de la mitad de la LDL se cataboliza en el hígado.

El camino metabólico explicado es denominado circuito endógeno (Figura 4).

Figura 4
Esquema del circuito endógeno



VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; Apo, apoproteína; LPL, lipoproteína lipasa; LRP, proteína relacionada al receptor de LDL; LH, lipasa hepática.

Síntesis, secreción y metabolismo de las lipoproteínas con Apo A



El transporte inverso del colesterol constituye el proceso en el cual el colesterol excedente de los tejidos periféricos se transporta hacia el hígado. Las HDL son las lipoproteínas encargadas de llevar a cabo esta vía antiaterogénica. Estas lipoproteínas acarrean el colesterol hacia el hígado para su posterior reciclaje o eliminación. El reciclaje se produce mediante la incorporación de ese colesterol a las lipoproteínas de síntesis hepática (VLDL), mientras que su eliminación se lleva a cabo mediante la síntesis de ácidos biliares, que emplean al colesterol como precursor.

Desde un punto de vista fisiológico, el transporte inverso del colesterol puede dividirse en cuatro etapas fundamentales. Estas cuatro etapas se suceden en forma consecutiva y se mencionan a continuación:

- Eflujo del colesterol libre desde las células periféricas hacia el espacio extracelular
- Esterificación del colesterol libre por la enzima LCAT en la circulación plasmática
- Transferencia del colesterol esterificado desde las HDL hacia las lipoproteínas con apo B circulantes, a cargo de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP)
- Depuración hepática del colesterol esterificado

- a) La primera etapa del transporte inverso del colesterol consiste en la salida del colesterol libre desde las células periféricas hacia el espacio extracelular, etapa denominada eflujo de colesterol celular. Este proceso comienza con la hidrólisis del colesterol esterificado que está almacenado en el citoplasma celular, acción llevada a cabo por la enzima colesterol éster hidrolasa que actúa a pH 7. Luego, se produce una translocación del colesterol libre hacia la membrana plasmática y posterior pasaje al espacio extracelular.

El colesterol libre es entonces captado por una fracción nascente de las HDL y considerada el primer aceptor del colesterol libre. Esta fracción de forma discoidal, denominada $\text{pre}\beta_1$ -HDL, es un componente minoritario de las HDL, aunque relativamente abundante en el líquido intersticial. Las $\text{pre}\beta_1$ -HDL provendrían de la síntesis hepática, intestinal o incluso se generarían en la circulación plasmática. Se ha sugerido que el eflujo de colesterol hacia esta fracción $\text{pre}\beta_1$ -HDL constituye alrededor del 50 % del eflujo total de colesterol. Más aún, se ha sugerido la existencia de partículas precursoras de las $\text{pre}\beta_1$ -HDL denominadas $\text{pre}\beta_0$ -HDL, las cuales tendrían un peso molecular de aproximadamente 40 kDa.

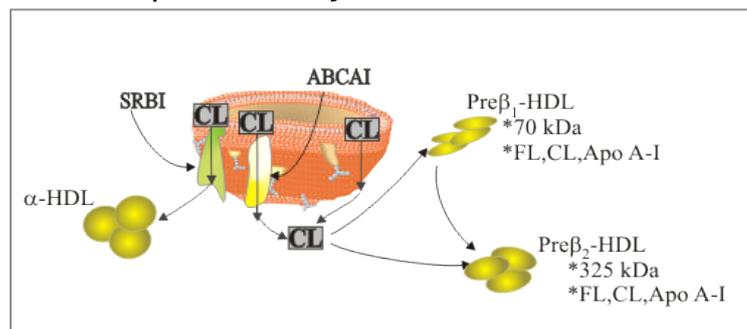
Entre los distintos mecanismos propuestos para el eflujo de colesterol celular hacia las $\text{pre}\beta_1$ -HDL, se destacan los siguientes: a) difusión pasiva y b) a través del transportador ATP Binding Cassette clase A tipo I (ABCA1) (Figura 5). No obstante, las partículas de HDL maduras también son capaces de seguir induciendo el eflujo de colesterol celular por difusión simple y por acción del receptor SRBI (Figura 5).

Cuando la $\text{pre}\beta_1$ -HDL se carga de colesterol libre, se transforma en una partícula de mayor tamaño, denominada $\text{pre}\beta_2$ -HDL. Las $\text{pre}\beta_2$ -HDL también son partículas discoidales.

- b) La segunda etapa del transporte inverso del colesterol consiste en la esterificación del colesterol libre, llevada a cabo por la LCAT, enzima que a su vez es activada por la apo A-I.

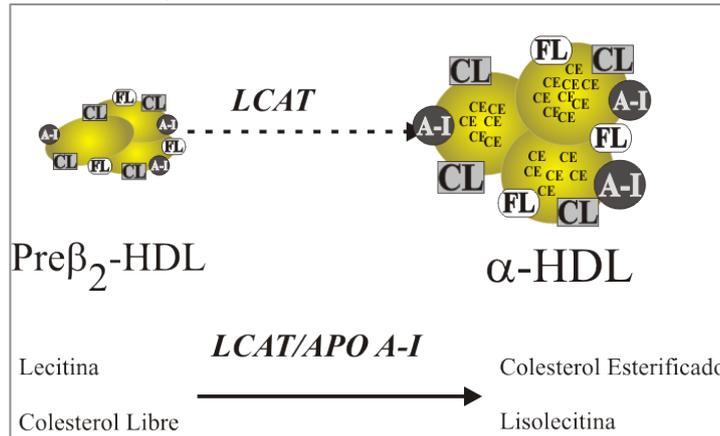
La LCAT forma un complejo con las partículas de HDL, inicialmente con la fracción $\text{pre}\beta_2$ -HDL y así esterifica el colesterol libre presente en su superficie. A dicho complejo se le ha dado el nombre de $\text{pre}\beta_3$ -HDL. El colesterol recién esterificado migra hacia el interior de las partículas lipoproteicas, debido a su carácter altamente hidrofóbico. De esta manera, comienza la transformación de las $\text{pre}\beta$ -HDL que pasan de una estructura discoidal a otra esférica con movilidad α , característica de las partículas de HDL maduras. El aumento progresivo del tamaño conduce primero a la formación de la fracción HDL_3 y luego a la de HDL_2 (Figura 6). Durante la conversión $\text{pre}\beta\text{HDL} \rightarrow \text{HDL}_3 \rightarrow \text{HDL}_2$, además se incorporan colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas que provienen de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (Quilomicrones y VLDL), ya que durante la acción de la LPL se van liberando componentes de superficie a la circulación plasmática. Esta transferencia es cuantitativamente relevante y, por este motivo, la actividad de la LPL del tejido adiposo se correlaciona directa y significativamente con los niveles del colesterol HDL y, en especial, de HDL_2 .

Figura 5
Esquema del eflujo del colesterol celular



HDL, lipoproteína de alta densidad; CL, colesterol libre; ABCA1, ATP binding cassette clase A tipo I; SRBI, scavenger receptor clase B I.

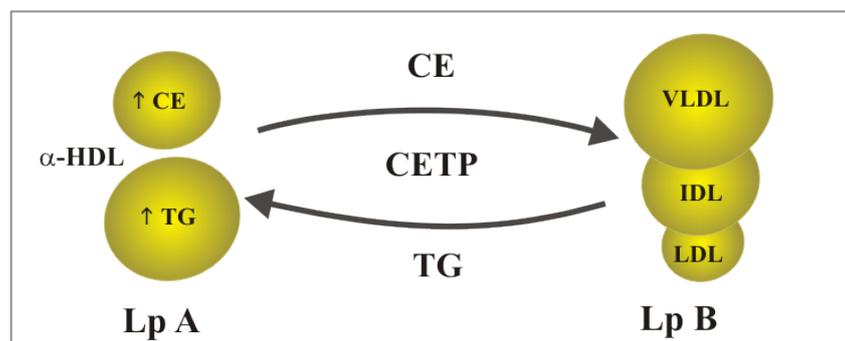
Figura 6
 Reacción catalizada por la Lecitin-Colesterol Acil Transferasa (LCAT)



HDL, lipoproteína de alta densidad; CL, colesterol libre; FL, fosfolípidos; A-I, Apoproteína A-I.

- c) La tercera etapa del transporte inverso del colesterol comienza con la transferencia del colesterol esterificado desde las HDL hacia las lipoproteínas con apo B intercambiándolo por triglicéridos. Esta acción es llevada a cabo por la CETP. Como consecuencia de este proceso, se origina una HDL con mayor contenido en triglicéridos (Figura 7). Esta HDL modificada es susceptible a la acción de la LH, la cual la convierte en partículas más pequeñas y densas, mientras que ciertos componentes de la superficie, como la apo A-I y los fosfolípidos, se liberan al medio. Por lo tanto, existe una relación inversamente proporcional entre la actividad de la enzima y los niveles de HDL₂. La apo A-I libre, ávida por lípidos, se reasocia con los fosfolípidos y se regenera así la preβ₁-HDL, constituyendo ésta una de las formas de síntesis de la preβ₁-HDL en el plasma.

Figura 7
 Intercambio de colesterol esterificado (CE) y triglicéridos (TG) entre las lipoproteínas con apo A (Lp A) y las lipoproteínas con apo B (Lp B) mediante la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP).



VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad

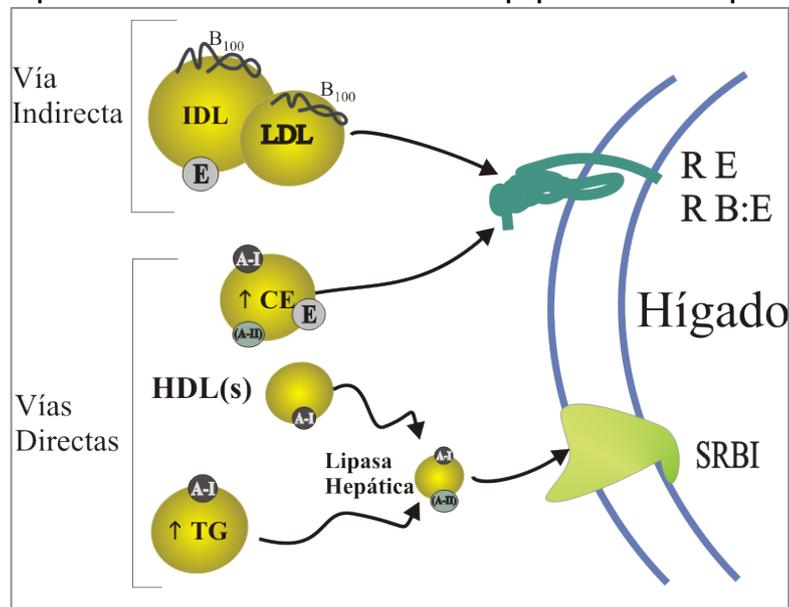
- d) La cuarta etapa del transporte inverso de colesterol es la fase terminal en la cual el colesterol esterificado es conducido hasta el hígado. Existen distintas vías de llegada del colesterol esterificado al hígado:
- Las lipoproteínas con apo B,ceptoras del colesterol esterificado proveniente de las HDL a través de la acción de la CETP, conducen al colesterol esterificado hasta el hígado por interacción con los receptores B:E y/o E. Esta es considerada una vía indirecta.

- Las HDL ricas en colesterol esterificado y que contienen apo E también pueden ser reconocidas por los receptores B:E y E hepáticos y ser catabolizadas. En este caso, el ligando para dicha unión sería la apo E. Esta fracción, también denominada HDL₁ o HDL_C, se forma cuando las partículas maduras de HDL toman apo E de otras lipoproteínas como el quilomión y la VLDL. Generalmente, representa una pequeña porción de las HDL totales (5%) y aumenta considerablemente con dietas ricas en colesterol y/o ácidos grasos saturados.
- El colesterol esterificado de las HDL puede ser captado directamente por las células hepáticas, sin necesidad de que estas lipoproteínas sean internalizadas. Esta captación selectiva del colesterol esterificado estaría mediada por el receptor SRBI. La interacción entre la lipoproteína y el receptor se produciría a través de la apo A-I.



Mediante su intervención crucial en el transporte inverso del colesterol, las HDL se constituyen en las lipoproteínas antiaterogénicas por excelencia. No obstante, se ha sugerido que no todas las partículas de HDL tienen la misma capacidad protectora. De esta manera, las partículas de HDL que contienen apo A-I sin apo A-II parecen ser más eficientes en la promoción del transporte inverso del colesterol que aquellas con apo A-I y apo A-II.

Figura 8
 Depuración hepática del colesterol a través de las lipoproteínas con apo B y apo A



IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; CE, colesterol esterificado; Tg, triglicéridos; R, receptor; SRBI, scavenger receptor clase B tipo I



Actividades

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 apo B circulantes
- I-II-III- IV
 - II- I- III- IV
 - III- IV- II- I
 - II- III- IV- I
5. Marque cual de las siguientes opciones representa una de las vías de llegada de colesterol esterificado al hígado
- Difusión pasiva
 - A través del transportador ATP binding Cassette clase A tipo I
 - Por medio de las lipoproteínas con apo B
 - Todas son correctas



Cabe destacar también la función de las HDL promoviendo el eflujo de colesterol desde los macrófagos de la pared arterial, evidenciando así su papel en la regresión de la placa aterosclerótica. A estos fines, los macrófagos sobrecargados en colesterol exhiben un mecanismo adicional de eflujo vía el ATP Binding Cassette clase G tipo I (ABCG1), proteína que transporta el colesterol celular selectivamente hacia las HDL maduras.

Generalidades sobre las dislipemias

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



Varios factores de riesgo han sido identificados como fuertemente asociados con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Entre los más tradicionales, se destacan el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la dislipemia (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 es considerada directamente un equivalente de enfermedad coronaria.

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.

Clasificación de las dislipemias

Las dislipemias pueden clasificarse teniendo en cuenta diferentes criterios:

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 (C-HDL).



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 C-HDL, 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.

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 solo van a consistir en cambios de hábitos de vida y medidas 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 (Tabla 3). 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.

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

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

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 forman la β -VLDL. Como se detallará más adelante, esta dislipemia se halla, generalmente, asociada a un alelo del gen de la apo E, el cual codifica para una apo E con baja afinidad por sus receptores hepáticos. Por lo tanto, la vida media de los remanentes y otras lipoproteínas normalmente captadas por el hígado mediante la apo E aumenta.

Los fenotipos IV y V son hipertrigliceridemias con la diferencia de que 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).

Tabla 3
Clasificación de las Hiperlipemias
(Según Fredrickson-OMS)

<i>Fenotipo</i>	<i>Triglicéridos</i>	<i>Colesterol Total</i>	<i>Lipoproteínas aumentadas</i>	<i>Aterogénesis</i>
I	↑↑↑↑	Normal o ↑	Quilomicrones	Ninguna observada
IIa	Normal	↑↑↑	LDL	+++
IIb	↑	↑↑↑	VLDL y LDL	+++
III	↑↑	↑↑	B-VLDL (↑ IDL)	+++
IV	↑↑↑	Normal o ↑	VLDL	++
V	↑↑↑↑	↑	Quilomicrones y VLDL	+

Consideraciones sobre dislipemias adquiridas y secundarias

Son las dislipemias más frecuentes y se asocian a un amplio espectro de situaciones fisiológicas, desórdenes metabólicos y patologías (Tabla 4). También se describen dislipemias secundarias al uso de ciertas drogas como corticoides, betabloqueantes, diuréticos, antirretrovirales, etc. y al consumo de alcohol o tabaco (Tabla 4). Siempre se observa que al tratar la causa primaria los niveles alterados de lípidos se corrigen parcial o totalmente.

A continuación, se describirán las causas adquiridas y secundarias de las dislipemias más significativas y su mecanismo fisiopatológico.

Diabetes

La dislipemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con diabetes. Su prevalencia en esta población oscila entre 30 y 60%, la cual depende del tipo de diabetes y del grado de control glucémico del paciente.

Las alteraciones lipídicas que son características de los pacientes diabéticos consisten en aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, de las VLDL, disminución de la concentración de HDL, persistencia de IDL en el plasma en ayunas y presencia de LDL modificadas (LDL pequeña y densa, LDL oxidada y LDL glicada, entre otras).

desenfrenada de la lipasa sensible a hormonas (inhibida fisiológicamente por la insulina) contribuiría parcialmente a la hipertrigliceridemia. Sin embargo, este segundo mecanismo no conduce a un aumento marcado en la síntesis de triglicéridos en el hígado debido a que los ácidos grasos libres son mayoritariamente oxidados dando lugar a la cetogénesis. Por otro lado, los niveles de C-HDL se encuentran disminuidos debido a que la maduración de estas lipoproteínas requiere de componentes de superficie (apoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre) provenientes del catabolismo de los quilomicrones y VLDL. Por lo tanto, en un paciente diabético tipo 1 descompensado, se observaría un fenotipo I o V de Fredrickson.

En la diabetes tipo 2, la dislipemia acontece como consecuencia de un estado de resistencia a la insulina, estado frecuentemente asociado a obesidad central y síndrome metabólico. Brevemente, la resistencia insulínica se caracteriza por una menor acción inhibitoria de la insulina sobre la lipasa sensible a hormonas de los adipocitos viscerales, lo cual lleva a un aumento de ácidos grasos libres en circulación. El hígado, que permanece sensible a la acción de la insulina, responde al hiperinsulinismo con un aumento en la síntesis de apo B₁₀₀. Esta respuesta, en combinación con la mayor llegada de ácidos grasos libres al hígado, determina el aumento en la tasa de secreción de VLDL e incluso condiciona la formación de un tipo de VLDL enriquecidas en triglicéridos, a partir de las cuales se generarían remanentes de menor tamaño, capaces de ser captados directamente por los macrófagos. En cambio, las VLDL nativas, aumentadas en número, podrían: a) ser remodeladas vía acción de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) generando VLDL ricas en colesterol, las cuales serían reconocidas e internalizadas por los macrófagos, o b) catabolizadas a IDL y posteriormente a LDL, lipoproteína que también es remodelada vía CETP, generando así LDL relativamente enriquecidas en triglicéridos las que representan un buen sustrato para la lipasa hepática (LH) resultando de esta manera LDL pequeñas y densas. Por otro lado, los niveles de C-HDL se ven afectados en estrecha relación con el aumento de la actividad de CETP, la obesidad del paciente, la hipertrigliceridemia y la exacerbada actividad de la LH, enzima capaz de catabolizar a las HDL.

Adicionalmente, en la diabetes tipo 2 y dependiendo del control de la glucemia, se pueden observar LDL y HDL modificadas por glicación no enzimática, lo cual aumenta el potencial aterogénico y disminuye la capacidad ateroprotectora de estas lipoproteínas, respectivamente.

Obesidad

El mecanismo de la dislipemia concuerda con el descrito para la diabetes tipo 2. Adicionalmente, otro factor característico de la obesidad es el sedentarismo el cual favorecería la disminución de los niveles de C-HDL.

Síndrome metabólico

Es un conjunto de desórdenes metabólicos asociado a alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y de padecer enfermedad cardiovascular. El mecanismo de la dislipemia también concuerda con el descrito para la diabetes tipo 2.

Enfermedad Renal Crónica

Independientemente de la causa del deterioro de la función renal es común observar en estos pacientes alteraciones del perfil lipídico y lipoproteico. Entre las dislipemias presentes, las más frecuentes son aquellas que consisten en aumento de los triglicéridos plasmáticos y disminución del C-HDL. Respecto al aumento de triglicéridos, se postula que el menor catabolismo de las VLDL sería uno de los factores más importantes. Este defecto se encontraría explicado por una composición anómala de VLDL y/o una menor actividad de las lipasas LPL y LH. Esta última se ha asociado al aumento de parathormona, secundario al déficit de 1,25 dihidroxi-vitamina D₃.

Por otro lado, mediando la disminución del C-HDL, no solo se ha demostrado la influencia que ejerce el menor catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, hecho que influye en la

maduración de las HDL, sino también una disminución de la masa y la actividad de LCAT. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad renal crónica la maduración de las HDL se ve comprometida.

Por último, también el deterioro de la función renal se ha asociado a un grado variable de resistencia a la insulina, condición que contribuye profundizando las alteraciones lipídicas.

Hipotiroidismo



La prevalencia de hipotiroidismo en mujeres hipercolesterolémicas de mediana edad oscila entre 10 y 20 %. Es característico de estas pacientes el aumento de colesterol a expensas de LDL y la presencia de remanentes asociados o no a hipertrigliceridemia moderada. Fisiológicamente, las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de los receptores de LDL, de la LH y, en menor medida, de la LPL, por lo que la dislipemia del paciente hipotiroideo se explica por la menor remoción de LDL circulantes, un catabolismo disminuido de IDL por menor acción de la LH y, en los casos de hipertrigliceridemia, disminución de la actividad de la LPL. Adicionalmente, el hipotiroidismo representa uno de los factores disparadores de la disbetalipoproteinemia, debido a que se deprime el catabolismo de lipoproteínas intermedias, favoreciéndose la formación de la β -VLDL.

Enfermedades Hepáticas

Colestásicas: Estas patologías se caracterizan por cursar con aumentos de los niveles plasmáticos de colesterol (a expensas del colesterol libre) y fosfolípidos. Este hecho se debe aparentemente a la regurgitación de los ácidos biliares. En estas condiciones, se observa la aparición de una lipoproteína anómala denominada Lp(x). La misma presenta forma discoidal, contiene fosfolípidos y colesterol libre en igual proporción, y la albúmina y las apoproteínas del grupo C conforman su contenido proteico. La detección de esta lipoproteína se realiza a través de una electroforesis en gel agarosa, donde la Lp(x) es reconocida por su migración catódica.

Hepatocelulares: Entre estas patologías se encuentran las enfermedades infecciosas y la esteatosis hepática no alcohólica. Las enfermedades por agentes infecciosos del hígado se encuentran acompañadas de un aumento de los triglicéridos plasmáticos con disminución del C-HDL. Actualmente, se encuentra en estudio el efecto del virus de la hepatitis C (HCV C). Si bien, en la dislipemia asociada a la infección por HCV C se han descrito efectos directos del virus sobre los hepatocitos, como los de estimular la síntesis de triglicéridos, también se observó un grado de resistencia a la insulina el cual depende del genotipo del virus que originó la infección.

Por otro lado, la mayor parte de los casos de esteatosis hepática no alcohólica se hayan íntimamente asociadas a la presencia de resistencia insulínica, por lo que las alteraciones del perfil de lípidos y lipoproteínas suelen ser similares a la de los pacientes con síndrome metabólico.

Tabaquismo

El consumo de tabaco se halla asociado a diversas alteraciones que incrementan el riesgo cardiovascular. Desde el punto de vista de los lípidos y las lipoproteínas, el tabaquismo se asocia a aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y de la proporción de LDL pequeñas y densas, a la vez que a disminución de las concentraciones de C-HDL y de apo A-I. Entre los mecanismos propuestos que justifican esta relación entre tabaquismo y dislipemia, se encuentran: a) actividad reducida de LCAT, b) actividad reducida de LPL, c) actividad aumentada de LH y d) resistencia a la insulina.

Alcoholismo

El alcoholismo se asocia a un aumento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, tanto debido a un incremento de su síntesis como a un defecto de su catabolismo por mayor poder reductor. Esto conlleva a mayor síntesis de triglicéridos a nivel hepático y posterior secreción de VLDL. La ingesta aguda de alcohol produce una hipertrigliceridemia aguda por disminución de la actividad de la LPL. Por otro lado, el alcoholismo crónico moderado logra mantener un perfil

lipoproteico favorable con niveles aumentados de C-HDL. Si la ingesta crónica de alcohol es mayor, puede ocasionarse el daño hepático disminuyendo la secreción de VLDL y originando hígado graso, que, a su vez, puede conducir a hepatitis alcohólica y/o cirrosis.

Actividades

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. ¿Cuál de las siguientes causas genera fundamentalmente aumento de triglicéridos?
 - a. Hipotiroidismo.
 - b. Síndrome de Cushing.
 - c. Alcoholismo.
 - d. Disglobulinemia.

Diagnóstico de las dislipemias

Para efectuar un diagnóstico certero de las dislipemias, es imprescindible tener en cuenta las condiciones previas necesarias para realizar un estudio de lípidos y lipoproteínas, los componentes del denominado perfil básico de lípidos y lipoproteínas y las determinaciones lipídicas y lipoproteicas consideradas complementarias en la evaluación del riesgo aterogénico.

Condiciones para realizar un estudio de lípidos y lipoproteínas

Ayuno y toma de muestra: El perfil de lípidos y lipoproteínas debe realizarse con un ayuno de 12 horas que asegure un estado postabsortivo, lo cual es imprescindible para la determinación de triglicéridos. Durante este período, el paciente puede ingerir agua. El paciente debe estar en reposo 5 minutos antes de realizarse la extracción y el lazo no deberá aplicarse por más de 1 minuto.

Estado metabólico estable: Toda enfermedad aguda (viral, bacteriana, metabólica o infarto agudo de miocardio) produce alteraciones cuali y cuantitativas de las lipoproteínas. La sugerencia es realizar el estudio de lípidos dos meses después de superada la enfermedad. En un evento coronario agudo o ante procedimientos de intervención coronaria, los resultados de laboratorio son representativos si la toma de muestra se realiza dentro de las primeras 24 horas de sufrido el evento.

Dieta y estilo de vida: El paciente debe conservar su dieta habitual. Si consume alcohol, no es necesario que suspenda el consumo, pero si no lo hace habitualmente, debe abstenerse de ingerirlo 24 horas antes del estudio. Debe mantener un peso estable durante las 2 semanas previas al estudio. El consumo de tabaco así como el ejercicio físico también deben ser representativos de su estilo de vida. No debe suspenderse la medicación habitual.

Variabilidad biológica: Dado la variabilidad biológica propia de cada individuo, la interpretación de los datos debería realizarse luego de por lo menos 2 determinaciones realizadas con un intervalo de 15 días y cuyos resultados fueran comparables.

Perfil básico de lípidos y lipoproteínas

En todos los adultos mayores de 20 años, el primer estudio debe comprender las siguientes determinaciones:

Aspecto: En condiciones normales y en ayunas, el aspecto del suero es límpido. Cuando se incrementan las VLDL y/o aparecen los quilomicrones, el suero se enturbia debido al gran tamaño de estas partículas. En cambio, las LDL, por su menor tamaño, nunca pueden modificar el aspecto del suero.

Triglicéridos: Actualmente, se considera a la hipertrigliceridemia como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. A su vez, en distintas situaciones clínicas el aumento en los niveles plasmáticos de triglicéridos correlaciona con la presencia de lipoproteínas modificadas con potencial aterogénico elevado, como ser LDL pequeñas y densas. De este modo, el valor óptimo para los triglicéridos es menor de 150 mg/dl.

Colesterol total: El valor de colesterol total aislado, salvo que se encuentre francamente aumentado, aporta poca información en cuanto a la evaluación del riesgo cardiovascular. Es necesario conocer la distribución entre las dos lipoproteínas que lo transportan mayoritariamente: LDL y HDL.

C-LDL: Si bien puede calcularse mediante la fórmula de Friedewald, la cual estima el C-VLDL como triglicéridos / 5, no siempre se obtienen buenos resultados, debido a que, como se discutió anteriormente, en distintas condiciones clínicas la composición de las VLDL es variable y la relación triglicéridos / colesterol de las VLDL se aleja de 5. No obstante, se acepta que esta fórmula puede utilizarse si el valor de concentración de triglicéridos es menor de 200 mg/dl. Con triglicéridos entre 200 y 400 mg/dl, la fórmula puede dar origen a valores distorsionados. Con triglicéridos superiores a 400 mg/dl, la fórmula no debe ser utilizada, siendo imprescindible el empleo de un método analítico. La Tabla 5 muestra como al aumentar la concentración plasmática de triglicéridos la concordancia entre el C-LDL calculado por fórmula y el método de referencia disminuye.

Tabla 5
Concordancia entre el c-LDL calculado mediante Fórmula de Friedewald y el método de referencia

<i>Nivel de Triglicéridos (mg/dl)</i>	<i>Concordancia con el método de referencia</i>
< 200	90%
200 - 300	75%
300 - 400	60%
400 - 500	41%

Fuente: Guías FAC III. Recomendaciones Bioquímicas para Médicos. Duymovich y col. 2005

Adicionalmente, el uso de los métodos analíticos permite calcular el C-VLDL (valor deseable \leq 30 mg/dl) cuando la calidad de las lipoproteínas se aleja de una composición nativa.

C-HDL: Un gran número de estudios clínicos demuestra una correlación negativa entre el C-HDL y la incidencia de enfermedad aterosclerótica. De acuerdo a estos estudios, un aumento de 1 mg/dl de C-HDL corresponde a una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años de un 2 a 3%. Por lo tanto, se requiere de un método altamente preciso para su determinación.

 **C-noHDL:** Si bien no forma parte del perfil básico de lípidos y lipoproteínas, las guías internacionales recomiendan informar este valor en presencia de hipertrigliceridemias. Esta recomendación se justifica en las limitaciones de la determinación del C-LDL por fórmula de Friedewald. Este parámetro representa el colesterol de las lipoproteínas que contienen apo B (VLDL, IDL y LDL), las cuales en presencia de hipertrigliceridemia son consideradas aterogénicas. Por este motivo, en algunas condiciones, algunos estudios reportaron que el C-noHDL posee un mayor valor predictivo que el C-LDL. Se calcula a partir de la diferencia entre el colesterol total y el C-HDL. Una de las ventajas de este parámetro es que no se requiere de ayuno, puesto que sólo incluye fracciones de colesterol y no triglicéridos. El valor de referencia depende de la categoría de riesgo definida en base al C-LDL (C-LDL + 30 mg/dl).

El conjunto de determinaciones y los valores de referencia se hallan expuestos en la Tabla VI. No obstante, es de notar que la utilidad de los valores de referencia tomados de manera general, especialmente para los niveles de C-LDL, es limitada. En cada individuo, se debe efectuar la evaluación del riesgo global de enfermedad cardiovascular así como la presencia de factores de riesgo aterogénico adicionales y, en base a ello, definir el objetivo de C-LDL y, en caso de ser necesario, de C-no-HDL.

Tabla 6
Determinaciones del perfil básico y valores recomendados

<i>Determinación</i>	<i>Referencia</i>	<i>Valor Recomendado</i>
Triglicéridos	Deseable	< 150 mg/dl
	Límite	150 - 199 mg/dl
	Alto	200 - 499 mg/dl
	Muy alto	≥ 500 mg/dl
Colesterol total	Deseable	< 200 mg/dl
	Límite	200 - 239 mg/dl
	Alto	≥ 240 mg/dl
C-LDL	Óptimo	< 100mg/dl
	Cercano al óptimo	100 - 129 mg/dl
	Límite	130 - 159 mg/dl
	Alto	≥ 160 mg/dl
C-HDL	Deseable	> 40 mg/dl

LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad

En menores de 20 años, algunos de los valores de referencia del perfil básico de lípidos y lipoproteínas son diferentes (Tabla 7).

Tabla 7
Valores recomendados para colesterol total y c-LDL en menores de 20 años

<i>Determinación</i>	<i>Referencia</i>	<i>Valor Recomendado</i>
Colesterol total	Deseable	< 170 mg/dl
	Límite	170 - 199 mg/dl
	Alto	≥ 200 mg/dl
C-LDL	Óptimo	< 110 mg/dl
	Límite	110 - 129 mg/dl
	Alto	≥ 130 mg/dl

LDL, lipoproteína de baja densidad

Determinaciones lipídicas y lipoproteicas complementarias

Electroforesis de lipoproteínas: 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 semicuantitativa y debe realizarse teniendo en cuenta los datos de triglicéridos y colesterol total.

Apolipoproteína B: junto con otros parámetros es fundamental para la identificación de la hiperapobetalipoproteinemia y de la hiperlipemia familiar combinada. Posee un elevado valor pronóstico que en ciertos grupos etáreos supera al C-LDL debido a que refleja fidedignamente al número de partículas lipoproteicas. El valor de referencia es 70 - 140 mg/dl. Algunos autores proponen que esta determinación gradualmente podría ir reemplazando a la determinación de C-LDL.

Apolipoproteína A-I: su medida no supera la utilidad diagnóstica del C-HDL. El valor de referencia es > 125 mg/dl.

Lp(a): debe medirse en hipercolesterolemia familiar para categorizar el riesgo y fijar las metas de C-LDL. En pacientes sin hipercolesterolemia familiar y en los cuales no se han alcanzado las metas deseables, la medida de Lp(a) contribuye a modular el juicio clínico para favorecer el uso de fármacos. El valor de referencia es < 30 mg/dl.

Índices de riesgo aterogénico:

- **Colesterol total/C-HDL:** este índice, también llamado de Riesgo Aterogénico o de Castelli, permite pronosticar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Está incluido en el informe de la Tercera Comisión Especial de las Sociedades Europeas para la estimación del riesgo de eventos coronarios fatales. Valor deseable $\leq 4,5$.
- **Apo B/Apo A-I:** este índice representa el balance entre las lipoproteínas con apo B aterogénicas y aquellas con apo A-I antiaterogénicas. Los resultados de estudios prospectivos indican que la relación apo B/apo A-I:
 - * es un índice de riesgo para infarto fatal y no fatal
 - * correlaciona con todas las manifestaciones de enfermedad cardiovascular
 - * agrega valor predictivo a los factores de riesgo convencionales, incluyendo los lípidos y las lipoproteínas
 - * es mejor que el LDL-C en el seguimiento de la terapia hipolipemiente

De acuerdo a los resultados de los estudios INTERHEART Y AMORIS, valores comprendidos entre 0,4 y 0,7 representarían bajo riesgo, entre 0,7 y 0,9 riesgo moderado y mayores a 0,9 riesgo elevado.

- **C-VLDL/Triglicéridos:** este índice permite estimar la calidad de las VLDL. Su valor puede ser de aproximadamente 0,2 para VLDL típicas, $\geq 0,35$ para VLDL ricas en colesterol (β -VLDL) y $\leq 0,17$ para VLDL muy ricas en triglicéridos.
- **Triglicéridos/C-HDL:** cuando este índice es $\geq 3,5$ puede ser utilizado como marcador de resistencia insulínica y del predominio de las LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas.
- Otros índices han sido propuestos aunque su utilidad y valores de referencia no han sido suficientemente demostrados: C-LDL/Apo B; C-LDL/C-HDL; etc.



Actividades. Clave de Respuestas

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. c

Bibliografía

Ballantyne CM. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Ed. Ballantyne CM. Editorial Elsevier Health Sciences. 2008

Brites F. Influencia de la hipertrigliceridemia en el transporte reverso del colesterol. Acta Bioq Clin Latinoam 1996;31;253-74

Brites FD, Cavallero E, de Geitere C, Nicolaiew N, Jacotot B, Rosseneu M, Fruchart JC, Wikinski RL, Castro GR. Abnormal capacity to induce cholesterol efflux and a new LpA-I pre-beta particle in type 2 diabetic patients. Clin Chim Acta. 1999;279:1-14

Camejo G, Hurt-Camejo E. Consideraciones fisicoquímicas sobre las lipoproteínas y su metabolismo. En: Hiperlipemias: Clínica y tratamiento. Capítulo 1 (pag. 1-39). Eds. Carmena R, Ordovas JM. Ediciones Doyma. 1999. Barcelona

Consenso del Consejo Argentino de Aterosclerosis y Trombosis "Prof. Pedro Cossio". Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los factores lipídicos que modifican el riesgo cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2006;74:1-13

Duymovich C, Mazziotta D, Brizuela, M. Guías FAC III, Comité de Epidemiología y Prevención FAC. Recomendaciones Bioquímicas para Médicos. Publicado en noviembre de 2005

Gómez Rosso L, Boero L, Meroño T, Brites F. Biomarcadores y factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 2010;44:414-415

Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Kostakou PM, Bilianou H, Mikhailidis DP. Primary and secondary hypertriglyceridaemia. Curr Drug Targets. 2009;10:336-43

Lipids: Current Perspectives. John Betteridge. Martin Dunitz Ltd. ISBN: 1-85317-231-6. Londres, Reino Unido. 1996

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421

Peppia M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. J Lipids. 2011;2011:575840

Rifai N, Warnick G, Dominiczak M Eds. Handbook of Lipoprotein Testing. AACC Press. 1997

- Schreier L, Berg G, Brites F, Lopez G, Sanguinetti S, Aisemberg L, Gonzalez A, Paglione A, Wikinski R. Diagnóstico bioquímico de las dislipemias en el adulto. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2001;35:25-26
- Schreier L, Brites F, Berg G, Wikinski R. Lipoproteínas plasmáticas. Su relación con la aterotrombosis. En: *Trombosis: Fisiología, mecanismo de enfermedad y tratamiento*. Capítulo 13 (311-329). Ed. Altman R. Editorial Akadia. 2005. Buenos Aires
- Schreier L. Diagnóstico y manejo de las dislipemias. En: *Avances en Diabetes y Nutrición*. Capítulo 12 (pág. 239-258). Ed. Adolfo Zavala. Editorial Celsius. 1987. Buenos Aires
- Schreier LE, Berg G, Brites F, Wikinski R, Zago V, López G, González AI, Aisemberg L, Repetto EM. Guía teórica del área lípidos y lipoproteínas. *Materia Análisis Clínicos I*. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires (UBA). Buenos Aires, 2008
- Tarling EJ, Edwards PA. Dancing with the sterols: Critical roles for ABCG1, ABCA1, miRNAs, and nuclear and cell surface receptors in controlling cellular sterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2011
- Tso P, Liu M. Apolipoprotein A-IV, food intake, and obesity. *Physiol Behav*. 2004;83:631-43
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9298):2026-33
- Wikinski RW, Schreier L, Berg G, Brites F, López G, González AI, Zago V, Muzzio ML. Lipoproteínas de baja densidad y remanentes: diferentes mecanismos de oxidación y aterogénesis. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2010;44:643-6
- Xiao C, Hsieh J, Adeli K, Lewis GF. Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301:E429-46
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52