



# Clasificación y diagnóstico bioquímico de las dislipemias

## **Fernando D. Brites**

Bioquímico. Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Profesor Adjunto Regular de la Cátedra Laboratorio Avanzado en Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Investigador Adjunto de CONICET.

## **Leonardo A. Gómez Rosso**

Bioquímico. Jefe de Trabajos Prácticos Regular de la Cátedra Laboratorio Avanzado en Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Becario CONICET tipo II.

## **Tomás Meroño**

Bioquímico. Ayudante de 1º de la Cátedra Análisis Clínicos I, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Becario CONICET tipo I.

## **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.

## **Santiago Rivera**

Médico Especialista en Nutrición y Clínica Médica. Médico de planta de la División Nutrición del Hospital de Clínicas "José de San Martín".

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**

- Conocer la definición de dislipemias, su clasificación e importancia como factor de riesgo cardiovascular.
- Describir las diferentes lipoproteínas.
- Identificar los valores normales y patológicos del perfil lipídico.
- Interpretar los resultados del laboratorio.
- Memorizar la fórmula de Friedewald para calcular el colesterol LDL.
- Definir y aplicar los criterios de diagnóstico.
- Diferenciar las manifestaciones clínicas específicas y no específicas de las dislipemias.
- Detectar la dislipemia aterogénica como componente del síndrome metabólico.
- Reconocer cuándo investigar la presencia de dislipemia en un individuo.

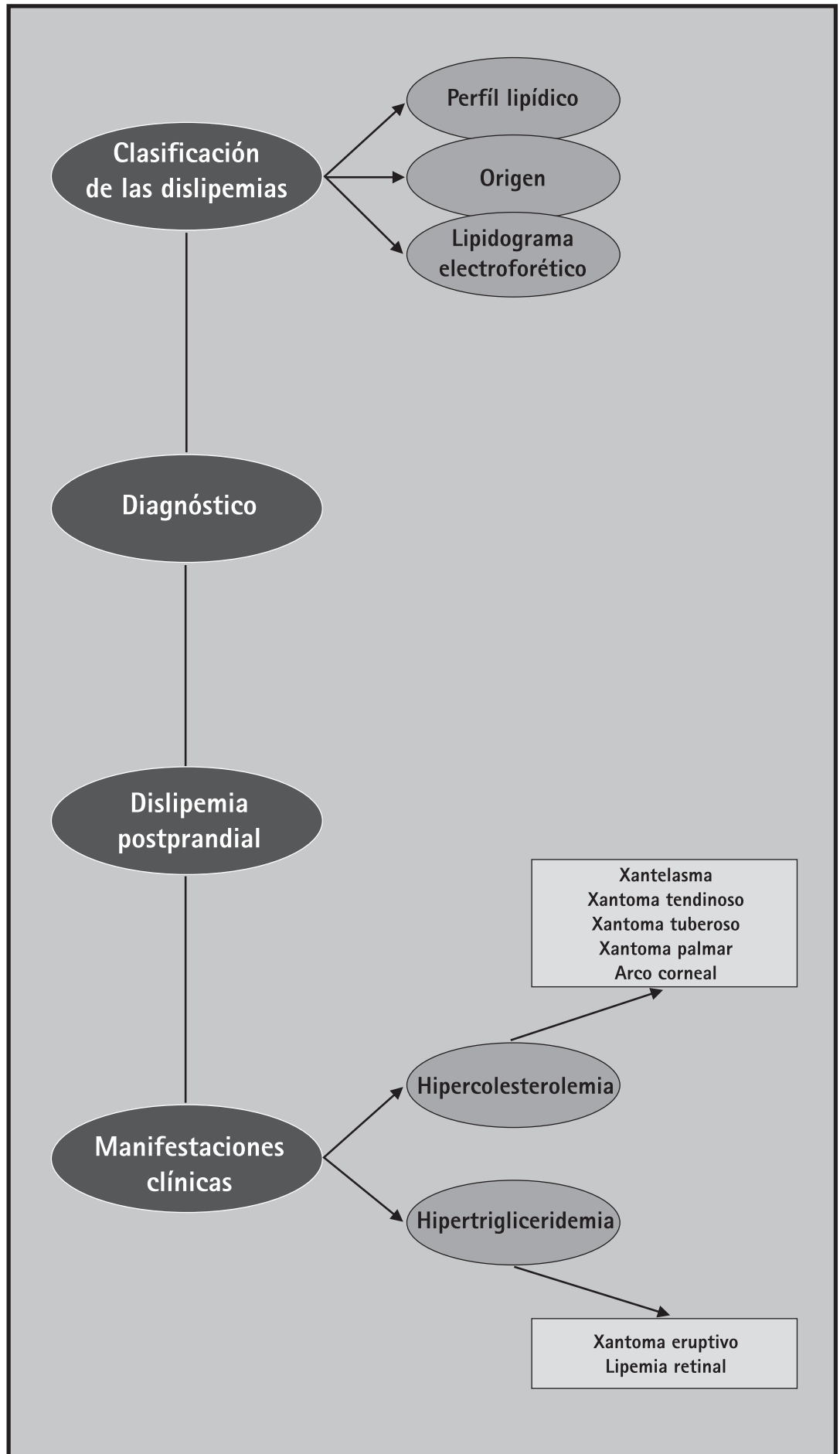
## **Contenidos**

Clasificación y diagnóstico de las dislipemias

Dislipemia postpandrial

Manifestaciones clínicas: hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

# Organización



# Introducción

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 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. Al respecto, 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.

## 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 (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.

### 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 (Tabla 1).
- **Secundarias:** Son consecuencia de la presencia de otra patología de base.

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

### c) Según Fredrickson-OMS

Esta clasificación también llamada fenotípica, se basa en el lípido y lipoproteína aumentados (Tabla 2). Resulta de utilidad porque permite ordenar las hiperlipemias, aunque presenta importantes limitaciones como su incapacidad para diferenciar el origen y el mecanismo responsable de la alteración lipídica. Tampoco contempla las hipolipemias como la disminución de los niveles plasmáticos de C-HDL. En la actualidad, su empleo en la práctica clínica es limitado.

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

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

El fenotipo III es una dislipemia caracterizada por presentar la denominada banda  $\beta$  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  $\beta$ -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. ◆ 153

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).

## ***Consideraciones sobre Hiperlipemias Primarias***

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

### **a) Hipercolesterolemias Primarias**

Distintas entidades clínicas cursan con aumentos de los niveles plasmáticos de C-LDL (Tabla 3), entre las cuales se encuentran: hipercolesterolemia familiar, defecto familiar de Apo B<sub>100</sub> e hipercolesterolemia poligénica. En la Tabla 3, se exponen también el gen mutado responsable de la alteración y la prevalencia de las distintas entidades.

Es de remarcar que todas ellas se hallan asociadas a aterosclerosis prematura e historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz. Asimismo, las dos primeras presentan manifestaciones cutáneas específicas debidas al depósito de colesterol en zonas atípicas.

**TABLA 1**  
**CAUSAS ADQUIRIDAS Y SECUNDARIAS DE DISLIPEMIAS**

Tipo	Causas	CT	TG	C-HDL
<b>Adquiridas</b>	Dieta con exceso de: Grasas saturadas y colesterol Ácidos grasos trans Hidratos de carbono (>60% Valor Calórico Total) Alcohol Azúcares y carbohidratos refinados	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↓
	Sobrepeso, obesidad	↑ o N	↑	↓
	Inactividad física		↑	
	Tabaquismo		↑	↓
<b>Secundarias</b>	Embarazo		↑	
	Diabetes mellitus tipo 2	↑ o N	↑	
	Hipotiroidismo	↑	↑	
	Enfermedad hepática Obstructiva Hepatoma Hepatitis	↑ ↑	↑	
	Enfermedad renal IRC preterminal Hemodiálisis Diálisis peritoneal Transplante Síndrome nefrótico	↓ o N ↑ ↑ ↑ o N	↑ ↑ ↑ ↑	↓ ↓
	Porfiria aguda intermitente	↑		
	Anorexia nerviosa	↑		
	Bulimia			
	Síndrome de Cushing	↑	↑	
	Gammopatía monoclonal	↑	↑	
	Disgammaglobulinemias		↑	
	Drogas Estrógenos orales Inhibidores de la proteasa Progestágenos Corticoides β-bloqueantes Tiazidas Isotretinoína Testosterona Ciclosporina Rapamicina Colestiramina Probucol	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↓ ↑ ↑ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓
	Acromegalia		↑	
	Déficit aislado de hormona del crecimiento	↑	↑	
	Lipodistrofias		↑	
	Enfermedad por almacenamiento de glucógeno (enf. de von Gierke)			↑
	Hipertrigliceridemia			↓
	Lupus Eritematoso Sistémico			↑
	Estrés			↑

TG, triglicéridos; CT, colesterol total; HDL, lipoproteína de alta densidad.

La hipercolesterolemia familiar se origina por defectos en el receptor de LDL o en alguno de los pasos de internalización y reciclado de los receptores. Se han identificado hasta el momento más de 860 mutaciones, de las cuales un 15% corresponde a grandes deleciones o inserciones, mientras que el 85% restante a pequeñas mutaciones. Se han descrito distintos defectos que abarcan alteraciones en el transporte del receptor desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi, en el reciclado del receptor, en la capacidad de unión a LDL, en la internalización del complejo receptor-ligando e inclusive ausencia total del receptor. En la forma homocigota, los valores de colesterol total pueden superar los 1000 mg/dl y los pacientes mueren por cardiopatía isquémica en la adolescencia o juventud. Por otro lado, la forma heterocigota cursa con valores de colesterol total de alrededor de 500 mg/dl y los síntomas y signos que presentan estos pacientes dependen de la edad, con manifestaciones clínicas a partir de la segunda década de la vida y con presencia de cardiopatía isquémica a partir de la cuarta década.

**TABLA 2**  
**CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPEMIAS**  
**(SEGÚN FREDRIKSON - OMS)**

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

◆ 155

Otro grupo de mutaciones que alteran el metabolismo de las LDL ocurre en el gen de la apo B<sub>100</sub>. Particularmente, estas mutaciones se ubican en la región comprendida entre los aminoácidos 3.456 y 3.553, región implicada en el reconocimiento y unión de la apo B<sub>100</sub> al receptor de LDL. Esta patología da lugar a una hipercolesterolemia semejante a la observada en pacientes con mutación del receptor LDL, lo cual requiere de pruebas genéticas para su diagnóstico diferencial.

**TABLA 3**  
**CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS**

Entidad	Gen mutado	Herencia	Prevalencia
Hipercolesterolemia familiar	Receptor LDL	AD	1/500 ; 1/10 <sup>6*</sup>
Defecto familiar de Apo B <sub>100</sub>	Apo B <sub>100</sub>	AD	1/1000
Hipercolesterolemia poligénica	Defectos diversos	Desconocida	5/100

AD, Autónoma Dominante.  
 \*Los valores de prevalencia se dan para la forma heterocigota; homocigota

Actualmente, se reconoce a la hipercolesterolemia poligénica como la más frecuente dentro de las hipercolesterolemias primarias con fenotipo Ila y dentro de este grupo, se debe incluir a los individuos con colesterol total y C-LDL superiores al percentilo 95 correspondiente a su edad y sexo, en los que no se haya demostrado la presencia de las otras hipercolesterolemias primarias.

Se expresa a partir de los 20 años, con valores variables de C-LDL, siendo la aterosclerosis coronaria la manifestación clínica más importante con ausencia de las manifestaciones cutáneas.

## Actividades



### 1. 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  $\beta$  ancha

Tipo de dislipemia	Característica
Tipo I	
Tipo IIa	
Tipo III	
Tipo V	

### 2. La dislipemia tipo IV se caracteriza por:

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

### b) Hipertrigliceridemias Primarias

Las hipertrigliceridemias primarias comprenden: deficiencia familiar de lipoproteína lipasa (LPL), deficiencia familiar de apo C-II e hipertrigliceridemia familiar (Tabla 4).

**TABLA 4**  
**CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS**

Entidad	Gen mutado	Herencia	Prevalencia	Fenotipo según Fredrickson
Deficiencia familiar de LPL	LPL	AR	1/10 <sup>6</sup>	I
Deficiencia familiar de Apo C-II	Apo B <sub>100</sub>	AR	1/10 <sup>6</sup>	I o V
Hipertrigliceridemia familiar	Defectos diversos	AD	0,5-1/100	IV o V

LPL, Lipoproteína lipasa; AR, autonómica recesiva; AD, autonómica dominante.

En la deficiencia familiar de LPL, se ha reportado un aumento marcado de quilomicrones y no de VLDL, a pesar de ser esperable un incremento conjunto debido al rol de la LPL en el metabolismo tanto de los quilomicrones como de las VLDL. Este hecho se explica porque las VLDL recién sintetizadas son de mayor tamaño debido a su alto contenido en triglicéridos confundiendo así con los quilomicrones. Apoyando esta teoría, se ha demostrado la presencia de cantidades apreciables de apo B<sub>100</sub> en el rango de densidad de flotación característica de los quilomicrones. De manera similar, en la deficiencia familiar de apo C-II puede observarse presencia de hipertrigliceridemia mixta correspondiente a aumento de quilomicrones y VLDL. En este caso, la inyección de plasma humano normal que contiene apo C-II produce la corrección de las anomalías lipídicas en estos pacientes. La asociación de estas dos entidades con el riesgo de enfer-

medad cardiovascular es discutida, aunque es claro el elevado riesgo de pancreatitis consecuencia de la hiperquilomicronemia.

Por otro lado, la hipertrigliceridemia familiar se caracteriza por un aumento de VLDL que puede acompañarse o no por aumentos en los quilomicrones. El defecto en el metabolismo es desconocido pero se sugiere que no es debido a un aumento en la tasa de secreción de VLDL sino a una lipólisis deficiente de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, asociada a mutaciones en el gen de la recientemente descrita apo A-V.

### c) Hiperlipemias Mixtas

Son las que se caracterizan por aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total y triglicéridos simultáneamente. Entre las causas primarias, se destacan la hiperlipemia familiar combinada y la disbetalipoproteinemia o hiperlipemia tipo III de Fredrickson (Tabla 5).

La hiperlipemia familiar combinada es la forma familiar más común de hiperlipemia en jóvenes sobrevivientes de infarto agudo de miocardio. Desde su descripción en 1973 hasta el presente, continúan siendo desconocidos el defecto genético y parte de la fisiopatología de esta dislipemia. Los pacientes presentan hipercolesterolemia a expensas de LDL y/o VLDL e hipertrigliceridemia atribuible a VLDL. Se sugiere que la alteración principal consistiría en un aumento en la síntesis hepática de apo B<sub>100</sub> y VLDL, asociado con defectos en el catabolismo de estas lipoproteínas. A su vez, esta entidad clínica se halla frecuentemente asociada con desórdenes metabólicos como la intolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes mellitus tipo 2, entre otros. Es característico que se detecten distintos fenotipos lipoproteicos entre los miembros de una misma familia y que los mismos puedan modificarse a lo largo de la vida.

**TABLA 5**  
**CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERLIPEMIAS MIXTAS**

Entidad	Gen mutado	Herencia	Prevalencia	Fenotipo según Fredrickson
<b>Hiperlipemia familiar combinada</b>	Desconocido	AD	1/100	IIb,IV,V
<b>Disbetalipoproteinemia</b>	(Apo E)	AR	1/10000	III

LPL, Lipoproteína lipasa; AR, autonómica recesiva; AD, autonómica dominante.

◇ 157

La disbetalipoproteinemia se caracteriza por la presencia de la  $\beta$ -VLDL. El defecto genético radica en el gen de la apo E, el cual presenta tres isoformas principales, codificadas por tres alelos diferente, E2, E3 y E4, que no tienen la misma afinidad por su receptor. La apo E3 es la que posee mayor afinidad, mientras que para la apo E2, ésta es casi nula. Los homocigotos para el alelo E2/E2 presentan acumulación de remanentes de VLDL y de quilomicrones dado que su captación hepática se encuentra considerablemente disminuida y estos remanentes junto con VLDL ricas en colesterol e IDL constituyen la  $\beta$ -VLDL. A la vez, es necesario que exista algún factor disparador para que se manifieste la enfermedad. Este factor puede ser hipotiroidismo, obesidad, intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes mellitus, y embarazo, entre otros. Los individuos con disbetalipoproteinemia presentan niveles aumentados de colesterol total y triglicéridos con la particularidad de que ambos parámetros se encuentran aproximadamente a niveles similares, es decir la relación colesterol total sobre triglicéridos es de aproximadamente uno. Esta entidad clínica se asocia a un alto riesgo aterogénico debido a que la  $\beta$ -VLDL es captada por los macrófagos de la íntima arterial, promoviendo así la formación de la lesión ateromatosa.



## Actividades



3. ¿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.

4. ¿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.

5. 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.

### **Consideraciones sobre 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, C-LDL y apo B. Las mutaciones que llevan a hipobetalipoproteinemia familiar causan una interrupción de la transcripción del gen de la apo B, con lo que se forman apo B truncadas que pueden o no secretarse al plasma con las lipoproteínas. La forma homocigota de la patología es muy poco frecuente y se asemeja a los pacientes con abetalipoproteinemia tanto en las manifestaciones clínicas como en las alteraciones lipídicas.

#### **c) Hipoalfalipoproteinemias**

Entre las hipoalfalipoproteinemias primarias, se incluyen distintas condiciones que se caracterizan por presentar niveles de C-HDL bajos o muy bajos. Entre las más conocidas, se encuentran la

enfermedad de Tangier, la deficiencia familiar de lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) y la enfermedad de ojo de pescado.

- **Enfermedad de Tangier:** Alteración autosómica recesiva que se caracteriza por concentraciones de C-HDL extremadamente bajas. La mutación se encuentra en el gen que codifica para el transportador ATP Binding 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 apo B se encuentra conservada, no así en las HDL. Es característica la opacidad de la cornea, 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.

## ***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. También se describen dislipemias secundarias al uso de ciertas drogas como corticoides, betabloqueantes, diuréticos, antirretrovirales, etc. y al consumo de alcohol o tabaco. En muchos casos, se conoce el mecanismo que genera la dislipemia aunque en algunos no. No obstante, siempre se observa que al tratar la causa primaria los niveles alterados de lípidos se corrigen parcial o totalmente. A continuación, se describirán las causas adquiridas y secundarias de dislipemias más significativas y su mecanismo fisiopatológico. ◆ 159

### **a) Diabetes Mellitus**

La dislipemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con diabetes mellitus. 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).

El mecanismo de la dislipemia difiere según el tipo de diabetes:

**Diabetes tipo 1**, la alteración de los lípidos plasmáticos ocurre como consecuencia de la deficiencia de insulina. La actividad de la LPL del tejido adiposo se encuentra disminuida y, por lo tanto, también el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, hecho que reduce su desaparición de la circulación. A su vez, la acción 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 de tipo 1, se observaría un fenotipo I o V de Fredrickson.

**Diabetes tipo 2**, la dislipemia acontece como consecuencia a un estado de resistencia a la insulina, estado frecuentemente asociado a obesidad central y síndrome metabólico. El meca-

nismo de la dislipemia se expone en la Figura 1. 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 B. 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:

1. 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
2. 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 (Figura 1).

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 mellitus 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.

#### **b) Obesidad**

El mecanismo de la dislipemia concuerda con el presentado en la Figura 1. Adicionalmente, otro factor característico de la obesidad es el sedentarismo el cual favorecería la disminución de los niveles de C-HDL.

#### **c) Síndrome metabólico**

Es un conjunto de desórdenes metabólicos asociado a alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y de padecer enfermedad cardiovascular. La dislipemia del síndrome metabólico se encuentra también detallada en la Figura 1.

#### **d) Hipotiroidismo**

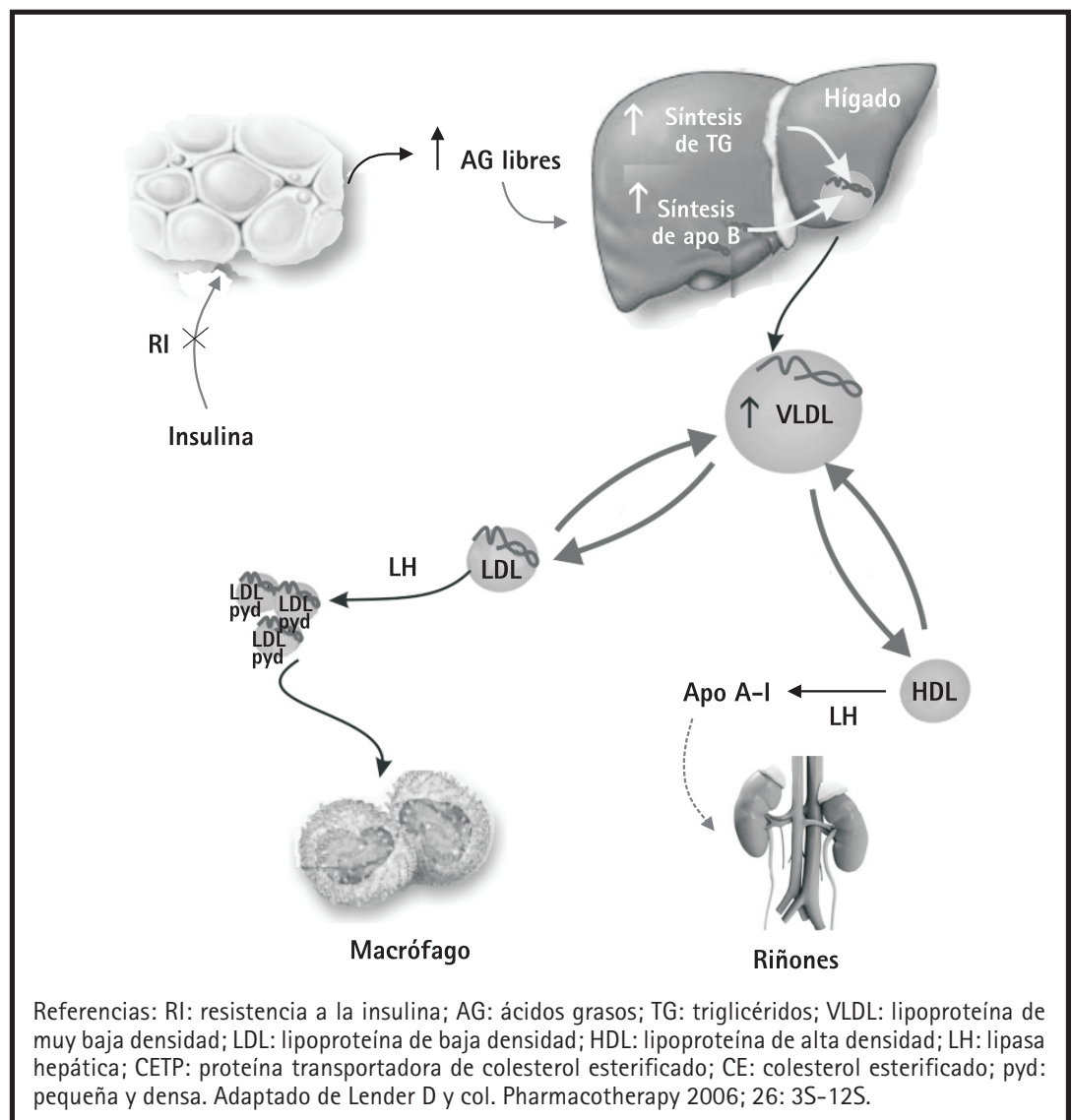
La prevalencia de hipotiroidismo en mujeres hipercolesterolémicas de mediana edad oscila entre 10 y 20 %. Es característico de estas pacientes el aumento de colesterol a expensas de LDL y la presencia de remanentes asociados o no a hipertrigliceridemia moderada. Fisiológicamente, las hormonas tiroideas 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  $\beta$ -VLDL.

#### **e) Síndrome nefrótico**

El aumento de la síntesis de proteínas plasmáticas para compensar la proteinuria es característico del síndrome nefrótico. Entre las proteínas sintetizadas por el hígado, se encuentra también la apo B<sub>100</sub>, por lo que en pacientes con síndrome nefrótico existe una sobreproducción de VLDL, lo que conlleva a un aumento en las lipoproteínas producto de su catabolismo, IDL y LDL. Adicionalmente, existe una disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos debido al aumento de apo C-III (factor inhibidor de la LPL) en estas lipoproteínas.



**FIGURA 1**  
**FISIOPATOLOGÍA DE LA DISLIPEMIA DE LA RESISTENCIA INSULÍNICA**



◆ 161

Asimismo, los niveles de HDL pueden encontrarse disminuidos principalmente por tres mecanismos:

1. la pérdida renal de la LCAT
2. descenso de la actividad del receptor de HDL, scavenger receptor clase B tipo I (SRBI)
3. pérdida renal de HDL<sub>3</sub>, la cual por su pequeño tamaño puede filtrar por el glomérulo lesionado

No obstante, los niveles de HDL podrían estar conservados debido a que el hígado sintetizaría también cantidades crecientes de apo A-I.

#### f) 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:

1. actividad reducida de LCAT
2. actividad reducida de LPL
3. actividad aumentada de LH
4. resistencia a la insulina

En la Tabla 1, se encuentran enunciadas, diferenciadas en adquiridas y secundarias, las causas de dislipemia y las alteraciones lipídicas y lipoproteicas características de cada una de ellas.

## 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

En un Consenso efectuado por el Consejo de Aterosclerosis y Trombosis de la Sociedad Argentina de Cardiología en el año 2006 sobre Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento de Factores Lipídicos que Modifican el Riesgo Cardiovascular, se establecieron las condiciones 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.

#### *a) 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.

#### *b) 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 fue reducido de menor de 200 mg/dl a menor de 150 mg/dl.

**TABLA 6**  
**CONCORDANCIA ENTRE EL C-LDL CALCULADO MEDIANTE FÓRMULA DE FRIDEWALD Y EL MÉTODO DE REFERENCIA**

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

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

### 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. ◆ 163

### 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 6 muestra como al aumentar la concentración plasmática de triglicéridos la concordancia entre el C-LDL calculado por fórmula y el método de referencia disminuye.

#### Fórmula de Friedewald

$$C\ LDL = \frac{TG}{5} + C\ HDL$$

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.

El conjunto de determinaciones y los valores de referencia se hallan expuestos en la Tabla 7. 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.

**TABLA 7**  
DETERMINACIONES DEL PERFIL BÁSICO Y VALORES RECOMENDADOS

<i>Determinación</i>	<i>Referencia</i>	<i>Valor Recomendado</i>
<b>Triglicéridos</b>	Deseable	< 150 mg/dl
	Límite	150 – 199 mg/dl
	Alto	200 – 499 mg/dl
	Muy alto	≥ 500 mg/dl
<b>Colesterol total</b>	Deseable	< 200 mg/dl
	Límite	200 – 239 mg/dl
	Alto	≥ 240 mg/dl
<b>C-LDL</b>	Óptimo	< 100 mg/dl
	Cercano al óptimo	100 – 129 mg/dl
	Límite	130 – 159 mg/dl
	Alto	≥ 160 mg/dl
<b>C-HDL</b>	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 8)

**TABLA 8**  
VALORES RECOMENDADOS PARA COLESTEROL TOTAL Y C-LDL  
EN MENORES DE 20 AÑOS

<i>Determinación</i>	<i>Referencia</i>	<i>Valor Recomendado</i>
<b>Colesterol total</b>	Deseable	< 170 mg/dl
	Límite	170 – 199 mg/dl
	Alto	≥ 200 mg/dl
<b>C-LDL</b>	Óptimo	< 110 mg/dl
	Límite	110 – 129 mg/dl
	Alto	≥ 130 mg/dl
LDL, lipoproteína de baja densidad.		

**c) Determinaciones lipídicas y lipoproteicas complementarias**

**C-noHDL**

Representa el colesterol de las lipoproteínas que contienen apo B, las cuales en su mayoría son consideradas aterogénicas. Es un parámetro secundario para la decisión en el tratamiento de pacientes con triglicéridos = 200 mg/dl. 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).



### Electroforesis de lipoproteínas

Se reserva para las muestras de sueros hipertriglicéridémicos con el objeto de detectar la presencia de quilomicrones y sus remanentes,  $\beta$ -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. 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  $\leq 4,5$ .
- **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 ( $\beta$ -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. ◆ 165
- Otros índices han sido propuestos aunque su utilidad y valores de referencia no han sido suficientemente demostrados: C-LDL/Apo B; Apo B/Apo A-I; C-LDL/C-HDL; etc.

## Actividades



8. Para el estudio de las dislipemias: (señale la opción **incorrecta**)

- a) El perfil lipídico completo se debe medir con un ayuno de 12 hs.
- b) Se necesitan al menos 2 valores alterados del perfil lipídico para confirmar el diagnóstico.
- c) El resultado de la fórmula de Friedewald no depende del nivel de triglicéridos plasmáticos.
- d) No resulta conveniente medir los niveles de colesterol en mujeres embarazadas.

## Actividades



### 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/m<sup>2</sup>



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

## Actividades



### Clave de respuestas

1- Relacione los tipos de dislipemias con sus características principales

Tipo de dislipemia	Característica
Tipo I	No se ha observado aterogénesis
Tipo IIa	Presenta únicamente aumento de colesterol LDL
Tipo III	Se caracteriza por la formación de la banda $\beta$ ancha
Tipo V	Presenta hipertrigliceridemia de origen mixto

- 2. d
- 3. b
- 4. c
- 5. b
- 6. a
- 7. c
- 8. c

### Caso clínico de Integración

- 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.

## Bibliografía

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

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):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.

Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Kostakou PM, Bilianou H, Mikhailidis DP. Primary and secondary hypertriglyceridaemia. *Curr Drug Targets* 2009;10(4):336-43.

Lender D, Sysko SK. The metabolic syndrome and cardiometabolic risk: scope of the problem and current standard of care. *Pharmacotherapy* 2006;26(5 Pt 2):3S-12S.

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.

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

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. Buenos Aires, 2005.

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. ◆ 167

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.