



# 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

6° Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular

## Fisiopatología 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 Independiente de CONICET.

### **Leonardo A. Gómez Rosso**

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

### **Tomás Meroño**

Bioquímico. Ayudante de 1° 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

<b>Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>Clasificación de las dislipemias .....</b>	<b>3</b>
Según el perfil lipídico.....	3
Según la etiología .....	4
Según Fredrickson-OMS .....	4
<b>Consideraciones sobre Hiperlipemias Primarias .....</b>	<b>5</b>
Hipercolesterolemias Primarias.....	5
Hipertrigliceridemias Primarias.....	7
Hiperlipemias Mixtas .....	7
<b>Consideraciones sobre Hipolipemias Primarias.....</b>	<b>9</b>
Abetalipoproteinemia .....	9
Hipobetalipoproteinemia Familiar .....	9
Hipoalfalipoproteinemias.....	9
<b>Consideraciones sobre dislipemias adquiridas y secundarias .....</b>	<b>10</b>
Diabetes .....	10
Obesidad.....	12
Síndrome metabólico .....	12
Embarazo .....	13
Hipertiroidismo .....	13
Hipotiroidismo .....	14
Acromegalia .....	14
Síndrome de Cushing.....	14
Síndrome nefrótico.....	15
Enfermedad Renal Crónica .....	15
Enfermedades Hepáticas .....	15
Tabaquismo .....	16
Alcoholismo .....	16
<b>Diagnóstico de las dislipemias.....</b>	<b>17</b>
Condiciones para realizar un estudio de lípidos y lipoproteínas.....	17
Perfil básico de lípidos y lipoproteínas .....	17
Determinaciones lipídicas y lipoproteicas complementarias.....	19
<b>Bibliografía .....</b>	<b>22</b>

# 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 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 permiten 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 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 o el 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 modificación de hábitos de vida y farmacológicas sino también en terapéuticas específicas y complejas como trasplante de hígado o aféresis de LDL, en las dislipemias adquiridas y secundarias el tratamiento se orienta hacia la causa de base que genera la alteración lipídica.

## Según Fredrickson-OMS

Esta clasificación también llamada fenotípica, se basa en el lípido y lipoproteína aumentados (Tabla 1). Resulta útil 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 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.

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 1**  
**Clasificación de las hiperlipemias**  
**(Según Fredrickson-OMS)**

Fenotipo	Triglicéridos	Colesterol Total	Lipoproteínas aumentadas	Aterogénesis
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 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.

### Hipercolesterolemias Primarias

Varias entidades clínicas cursan con aumentos de los niveles plasmáticos de C-LDL (Tabla II), entre las cuales se encuentran: hipercolesterolemia familiar, defecto familiar de Apo B<sub>100</sub>, hipercolesterolemia autonómica recesiva e hipercolesterolemia poligénica. En la Tabla 2, 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 tres primeras presentan manifestaciones cutáneas específicas debidas al depósito de colesterol en zonas atípicas. 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 descritos 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 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 autonómica recesiva	Proteína adaptadora del receptor de LDL 1	AR	No determinada
Hipercolesterolemia poligénica	Defectos diversos	Desconocida	5/100

AD, autonómica dominante; AR, autonómica recesiva.

\*Los valores de prevalencia se dan para la forma heterocigota; homocigota

Otro grupo de mutaciones que altera 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.

La hipercolesterolemia autonómica recesiva se debe a una falla en la internalización del receptor de LDL por alteración de la proteína adaptadora del receptor de LDL 1. El fenotipo es semejante al de los pacientes con defecto del receptor de LDL, pero con niveles menores de colesterol total y colesterol-LDL (400 - 600 mg/dl), y mayores concentraciones de C-HDL. A su vez, los pacientes con hipercolesterolemia autonómica recesiva muestran mejor respuesta al tratamiento farmacológico que aquellos con hipercolesterolemia familiar.

Actualmente, se reconoce a la hipercolesterolemia poligénica como la más frecuente dentro de las hipercolesterolemias primarias con fenotipo IIa 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 B 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 β.
  - d. Aumento de triglicéridos sintetizados en el hígado.

## Hipertrigliceridemias Primarias

Las hipertrigliceridemias primarias comprenden: deficiencia familiar de lipoproteína lipasa (LPL), deficiencia familiar de apo C-II e hipertrigliceridemia familiar (Tabla 3).

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. La explicación a esta observación sería que 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 enfermedad cardiovascular es discutida, aunque es claro el elevado riesgo de pancreatitis consecuencia de la hiperquilomicronemia.

**Tabla 3**  
**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.

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 depuración deficiente de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, asociada a mutaciones en el gen de la recientemente descrita apo A-V.

## 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 4).

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, a pesar que se han postulado defectos en distintos genes como ser el gen de la LPL y el cluster A-I-C-III-A-IV. 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 de 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. En general, los pacientes afectados presentan niveles elevados de Lp(a).

**Tabla 4**  
**Clasificación de las hiperlipemias mixtas**

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

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

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, esta 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 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.

## 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 ensamble 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.

## 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 asintóticamente o presentar hígado graso con elevación de las transaminasas, malabsorción intestinal 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.

## 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 retículoendotelial 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 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 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 elevados 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 (Tabla 5). También se describen dislipemias secundarias al uso de ciertas drogas como corticoides, betabloqueantes, diuréticos, antiretrovirales, etc. y al consumo de alcohol o tabaco (Tabla 5). 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 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).

**Tabla 5**  
**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		↑	↓	
Embarazo			↑	
<b>Secundarias</b>	Diabetes tipo 2	↑ o N	↑	
	Hipotiroidismo	↑	↑	
	Enfermedad hepática			
	Obstructiva	↑		
	Hepatoma	↑		
	Hepatitis		↑	
	Enfermedad renal			
	Enfermedad Renal Crónica		↑	
	Hemodiálisis	↓ o N	↑	↓
	Diálisis peritoneal	↑	↑	↓
	Transplante	↑	↑	
	Síndrome nefrótico	↑ o N	↑	
	Porfiria aguda intermitente	↑		
	Anorexia nerviosa	↑		
	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.

El mecanismo de la dislipemia difiere según el tipo de diabetes: En diabéticos 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 catabolismo. 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 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. El mecanismo 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 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 cantidad, 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 (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 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.

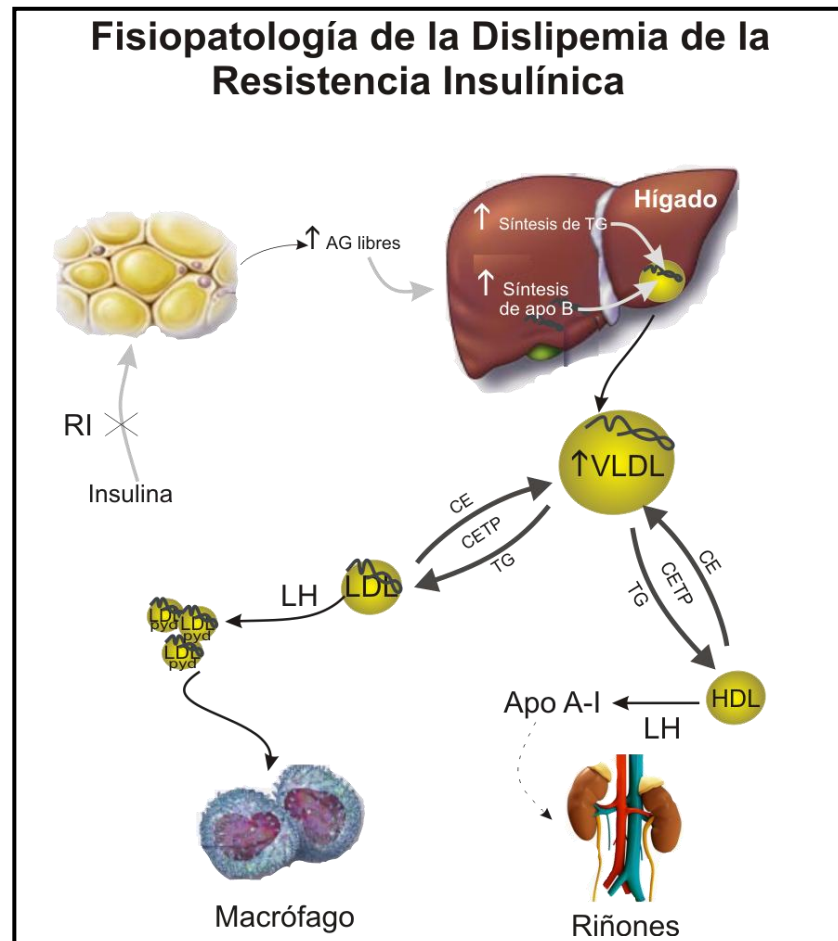
## Obesidad

El mecanismo de la dislipemia concuerda con el 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.

## Síndrome metabólico

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

Figura 1



RI, resistencia a la insulina; AG, ácidos grasos; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; LH, lipasa hepática, CETP, proteína transportadora de colesterol esterificado; CE, colesterol esterificado; pyd, pequeña y densa. Ver texto. Adaptado de Lender D y col. *Pharmacotherapy* 2006;26(5 Pt 2):35-125

## Embarazo

El 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo corresponde con un período en el cual predomina el catabolismo, para poder nutrir al feto. Se favorece la lipólisis, lo que genera una movilización de los depósitos del tejido adiposo, produciéndose un aumento de ácidos grasos libres. En el hígado, estos ácidos grasos son utilizados como sustrato para la síntesis de los triglicéridos y así ser secretados formando parte de las VLDL. Por lo tanto, la dislipemia del 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo consiste en un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos a expensas de VLDL, pero que posee la particularidad de estar acompañado por un aumento del colesterol total y del colesterol de LDL y de HDL. Este aumento de HDL, se fundamenta en una relativa inhibición de la actividad de la LH ejercida por las altas concentraciones de estrógenos. Las características lipoproteicas entonces son: hipertrigliceridemia, LDL pequeñas y densas, y HDL livianas y grandes. Generalmente, las alteraciones lipídicas surgidas durante el 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo, se corrigen luego de transcurridos aproximadamente 3 meses del parto.

## Hipertiroidismo

En los pacientes con hipertiroidismo, se observa una mayor síntesis y oxidación de ácidos grasos por parte del hígado, debido al incremento de la expresión de la acetil-CoA carboxilasa 1 y de la carnitina palmitoiltransferasa 1a, generando de esta manera un aumento en la síntesis de VLDL.

Por otro lado, las hormonas tiroideas estimulan las actividades de CETP y de LH, lo cual produce cambios en los niveles, no solo de la HDL total, sino también de las subfracciones de HDL. Más aun, las hormonas tiroideas al unirse a sus receptores por un mecanismo competitivo, inhiben la expresión del gen de la apo A-I hepática, provocando un descenso de los niveles de HDL en los pacientes hipertiroideos.

Las hormonas tiroideas, especialmente la triiodotironina (T3), induce la expresión del receptor de LDL en el hígado, incrementando la depuración de las LDL, lo cual explicaría los bajos niveles de C-LDL observados en los pacientes hipertiroideos. La mayor parte de los trabajos realizados revelan una disminución del colesterol total y del C-LDL en pacientes con hipertiroidismo, mientras que sólo unos pocos trabajos no detectan diferencias.

Por otro lado, se observan menores niveles de triglicéridos, de C-HDL, de apo B y de Lp(a) en pacientes hipertiroideos en comparación con sujetos eutiroideos.

## 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 B-VLDL.

## Acromegalia

La acromegalia se caracteriza por exceso de hormona de crecimiento (GH), la cual presenta propiedades lipolíticas. En pacientes acromegálicos, se ha observado elevación de la concentración plasmática de ácidos grasos libres debido a que la lipasa sensible a hormonas del tejido adiposo es activada por la GH. Este incremento en los niveles de ácidos grasos conduce a una mayor síntesis hepática de triglicéridos y, consecuentemente, a mayor secreción de VLDL. La hipertrigliceridemia resultante se vería acentuada además por una actividad disminuida de la LPL. El efecto de la GH sobre la cinética de la LDL no es bien conocido. A su vez, la presencia de resistencia insulínica agrava el cuadro existente, sin poder diferenciar con exactitud los cambios debidos a la sobreproducción hormonal de aquellos atribuibles a la resistencia insulínica. El exceso de GH esta asociado a un mayor riesgo de aterosclerosis y los cambios observados en el perfil lipoproteico seria una de las causas de mayor morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular.

## Síndrome de Cushing

En el Síndrome de Cushing, la dislipemia juega un rol importante al momento de considerar los factores que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los pacientes afectados presentan un incremento de la concentración plasmática de triglicéridos y de colesterol total con niveles variables de C-HDL. Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples e incluyen una acción directa del cortisol sobre la lipólisis, la producción de ácidos grasos libres, la síntesis de VLDL y la acumulación de triglicéridos en el hígado. La resistencia insulínica presente en estos pacientes es un factor determinante en las anomalías del perfil lipoproteico. *In vitro*, el cortisol incrementa la actividad de la LPL del tejido adiposo visceral activando la lipólisis y liberando ácidos grasos a la circulación. Este incremento de ácidos grasos puede aumentar la acumulación de lípidos hepáticos, reducir la

captación de glucosa, activar proteínas serina quinasa dando como resultado una alteración en el camino de señalización de la insulina. Los pacientes con Síndrome de Cushing presentan una alta prevalencia de esteatosis hepáticas (> 20%).

## 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.

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

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

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

## 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 D<sub>3</sub>.

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 como se ha ilustrado en la Figura 1.

## 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 ilustradas en la Figura 1.

## 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
- 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 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:**  $C\text{-LDL} = (TG/5) + C\text{-HDL}$

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.



**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).

**Tabla 6**  
Concordancia entre el C-LDL calculado mediante fórmula de Friedewald 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. Dymovich y col. 2005

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 y, en caso de ser necesario, de C-no-HDL.

**Tabla 7**  
**Determinaciones del perfil básico y valores recomendados**

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

**Tabla 8**  
**Valores recomendados para colesterol total y C-LDL en menores de 20 años**

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

LDL, lipoproteína de baja densidad.

## Determinaciones lipídicas y lipoproteicas complementarias

**Electroforesis de lipoproteínas:** se reserva para las muestras de sueros hipertrigliceridémicos 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 etarios 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, y
  - 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 ( $\beta$ -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.
- 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

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.

### 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

9. ¿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
  
10. ¿Qué colesterol LDL tiene?
  - a. 259 mg/dl
  - b. 269 mg/dl
  - c. 279 mg/dl
  - d. 289 mg/dl
  
11. ¿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

9. c. Presenta una dislipemia mixta. Puede corresponder a un fenotipo IIb.
10. c
11. 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

- Arnaldi G, Scandali VM, Trementino L, Cardinaletti M, Appolloni G, Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:86-90
- 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
- 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
- Keller U, Miles JM. Growth hormone and lipids. *Horm Res*. 1991;36 Suppl 1:36-40.
- 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):3143-421
- Peppia M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J Lipids*. 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. 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
- 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;358:2026-33
- 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
- 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