

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Bioquímica Clínica/ Bioquímica y
Biología Molecular “B” e Inmunología



**RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES
CALCULADAS DE COLESTEROL DE LDL Y NO HDL-c EN
FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS
EN SUERO.**

Lina Vanessa Balsamo
GRADO DE BIOQUÍMICA
2020/2021



D./Dña. LINA VANESSA BALSAMO,

estudiante del Grado en BIOQUÍMICA de la Facultad de
Química de la Universidad de Murcia, **DECLARO:**

Que el Trabajo de Fin de Grado que presento para su exposición y defensa
titulado

**RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES CALCULADAS DE
COLESTEROL DE LDL Y NO HDL-c EN FUNCIÓN DE LA
CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS EN SUERO**

y cuyo/s tutor/es es/son

D./Dña. PEDRO LUIS TORNEL OSORIO

D./Dña. MARIA SOLEDAD DEL POZO LUENGO

**es original y que todas las fuentes utilizadas para su
realización han sido debidamente citadas en el mismo.**

Murcia, a 21 de Mayo de 2021.

Firma

PROPUESTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJO DE
INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA I DE SALUD

497

Solicitante: LINA VANESSA BALSAMO

DNI: Y5789109T

**Denominación del Trabajo: "RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES
CALCULADAS DE COLESTEROL DE LDL Y NO HDL-c EN FUNCIÓN DE LA
CONCENTRACIÓN DE TRIGLICERIUOS EN SUERO"**

Tipo de trabajo (TFG, TFM, Tesis, etc.): TFG

Servicio de desarrollo: ANALISIS CLÍNICOS

Tutor en el centro: PEDRO LUIS TORNEL OSORIO

Fechas de realización: 2021

Analizada la solicitud y documentación presentada por el/la solicitante para la realización del trabajo de investigación arriba referido, reunida la **COMISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA I DE SALUD** se propone a la Dirección Gerencia del Área su **AUTORIZACIÓN**.

El/la solicitante deberá ajustarse a las Instrucciones aprobadas por la Dirección Gerencia del Área, debiendo remitir, una vez finalizado el mismo una copia del mismo a la Comisión para su archivo.

Fechado y firmado digitalmente al margen



ÍNDICE

| | |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. ABSTRACT | 2 |
| 3. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 3.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR | 3 |
| 3.1.1 MORTALIDAD Y PREVENCIÓN | 3 |
| 3.1.2 RIESGO CARDIOVASCULAR..... | 4 |
| 3.1.3 ATROSCLEROSIS..... | 7 |
| 3.2 LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS..... | 10 |
| 3.2.1 LÍPIDOS | 10 |
| 3.2.2 LIPOPROTEÍNA PLASMÁTICAS | 11 |
| 3.2.3 TRANSPORTE DE LÍPIDOS Y METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS..... | 19 |
| 3.2.4 ANÁLISIS EN EL LABORATORIO | 20 |
| 3.2.5 VALORES OBJETIVOS DE LIPÍDOS Y LIPOPROTEÍNAS | 28 |
| 4. OBJETIVOS..... | 30 |
| 5. MATERIALES Y MÉTODOS | 31 |
| 5.1 RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS | 31 |
| 5.2 DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS | 31 |
| 5.2.1 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL | 31 |
| 5.2.2 DETERMINACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS..... | 32 |
| 5.2.3 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL DE HDL..... | 33 |
| 5.2.4 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL DE LDL | 34 |
| 5.2.5 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL NO HDL | 34 |
| 5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 34 |
| 6. RESULTADOS | 35 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 42 |
| 8. CONCLUSIONES | 44 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 45 |

1. RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Entre los factores de riesgo modificables que más influyen en el riesgo cardiovascular se encuentra la dislipemia, es decir, la elevada concentración de lípidos (colesterol, triglicéridos, o ambos) o una baja concentración de colesterol de HDL (cHDL).

Se ha observado que la intervención en los constituyentes del perfil lipídico disminuye la incidencia y prevalencia de ECV y sus complicaciones. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar el perfil lipídico solicitado desde Atención Primaria del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con la finalidad de valorar el riesgo de desarrollar ECV en la población de estudio.

Para lograr este objetivo se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional de las solicitudes realizadas desde Atención Primaria durante los meses de septiembre, octubre y noviembre de 2019, donde se solicitaron colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de HDL (cHDL), colesterol de LDL (cLDL) y colesterol no HDL (no-HDLc).

Durante el periodo de estudio se seleccionaron un total de 11.393 analíticas, a las cuales se les realizó un análisis descriptivo de las concentraciones de CT, TG y cHDL y su distribución según sexo y edad. Adicionalmente se compararon mediante regresión lineal las concentraciones calculadas de cLDL y no-HDLc para cada paciente según los niveles de triglicéridos.

Así se observó que de manera global el 74,6%, el 72,9% y el 50,8% de los pacientes poseen valores no patológicos de CT, TG y cHDL respectivamente. Estos resultados corresponden a la población general estudiada sin considerar factores tales como sexo y edad. Además, al tener en cuenta el factor sexo, se observó que las mujeres presentan una mayor proporción de valores patológicos de CT, mientras que los hombres lo tienen de TG.

Finalmente mencionar que algunas guías clínicas, como la ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias, afirman que los valores objetivos de no-HDLc se pueden calcular sumando 30 mg/dL a los valores objetivos de cLDL. Sin embargo, el presente estudio demostró que las diferencias entre cLDL y no-HDLc varían en un amplio rango, motivo por el cual dicha recomendación debería ser tomada con cautela.

2. ABSTRACT

Cardiovascular diseases are one of the main causes of morbidity and mortality in the world. One of the modifiable risk factors that most influence in cardiovascular risk is dyslipidemia, which is, high blood lipids levels (cholesterol, triglycerides, or both) or low blood levels of HDL cholesterol (HDLc).

It has been observed that intervention in the constituents of the lipid profile reduces the incidence and prevalence of cardiovascular diseases and its complications. Therefore, the objective of this study was to evaluate the lipid profile requested from Primary Care of the “Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca” to assess the risk of developing cardiovascular diseases in the study population.

In order to achieve this goal, we have done a retrospective observational study of the requests of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), HDL cholesterol (HDLc), LDL cholesterol (LDLc) and non-HDL cholesterol (non-HDLc) made from Primary Care during the months of September, October and November of 2019.

During the study period a total of 11393 analytical were selected, then we made a descriptive analysis of the concentrations of TC, TG and HDLc and its distribution according to sex and age. Eventually, we also compared by linear regression the calculated concentrations of LDLc and non-HDLc according to triglyceride levels.

In this way, it was observed that 74.6%, 72.9% and 50.8% of the patients have non-pathological values of TC, TG and HDLc, respectively. These results correspond to the general population studied without considering factors such as sex and age. Additionally, when considering age as a factor we found that women present a higher proportion of pathological values of TC, while men have it of TG.

Finally, it should be mentioned that some clinical guidelines such as “ESC/EAS 2019: The treatment of dyslipidemia”, state that the non-HDLc can be calculated by adding 30 mg/dL to the LDLc. However, the present study demonstrated that the differences between LDLc and non-HDLc vary in a wide range. For this reason, this recommendation should be taken with caution.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

3.1.1 MORTALIDAD Y PREVENCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Estas se clasifican en: hipertensión arterial, cardiopatía coronaria o isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita y miocardiopatías (1).

En la actualidad las ECV se estudian como grupo porque comparten muchas características, principalmente su estrecha relación con la aterosclerosis (2). A nivel mundial la causa más común de muerte son las ECV, lo que genera la necesidad de identificación temprana y prevención (3).

El último informe publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre las causas de defunción en España durante el periodo de enero-mayo 2020 sitúa a las ECV como la primera causa de muerte (23% del total) (**Figura 1**). Sin embargo, al considerar la principal causa de muerte por sexo, los tumores fueron la primera causa en hombres, y las ECV la primera causa en mujeres (4).

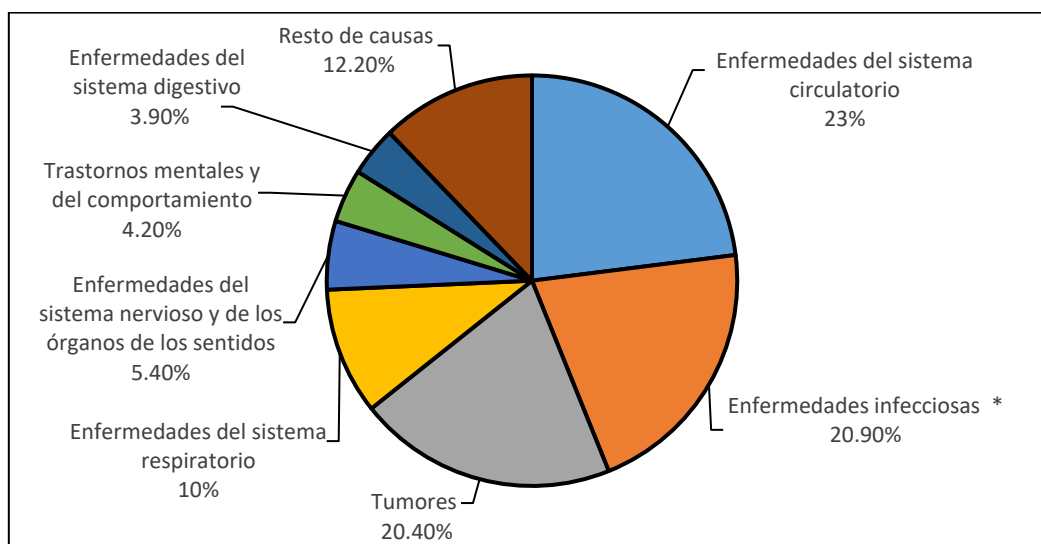


Figura 1. Principales causas de muerte en España periodo enero-mayo 2020.

* Incluyen la COVID-19 virus identificado y la COVID-19 sospechoso.

La ocurrencia masiva de ECV se relaciona con factores genéticos, sociales, fisiológicos y ambientales; por lo tanto un enfoque integral de la prevención abordaría todos estos aspectos. Pese a lo anterior, en la actualidad la prevención se centra en modificar hábitos de estilo de vida poco saludables ya que el enfoque integral incluye factores difícilmente modificables (5).

3.1.2 RIESGO CARDIOVASCULAR

Factores de riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular hace referencia a la probabilidad de sufrir algún evento cardiovascular en un periodo de tiempo determinado, sin embargo, esta probabilidad puede aumentar por la práctica de ciertos hábitos o la presencia de determinadas características biológicas, y a esto se le conoce como factores de riesgo (FR) (6) (7).

Los FR se pueden dividir en 3 grupos: causales, condicionales y predisponentes (**Tabla 1**). Los FR causales se asocian intensamente con el desarrollo de ECV, presentan gran potencial aterogénico, y son frecuentes en la población. Estos FR actúan con independencia unos de otros y sus efectos son sumatorios. Los FR condicionales poseen un menor potencial aterogénico, no existe evidencia definitiva de su papel causal y son menos frecuentes. Por último están los FR predisponentes, quienes son los factores más distales en la cadena causal de las ECV y se encargan de empeorar a los FR causales (principalmente) y condicionales (8). Es importante destacar que la existencia de cualquier FR no implica obligatoriamente una relación causa-efecto (7).

| Causales | Condicionales | Predisponentes |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Edad avanzada Aumento del colesterol total Aumento del cLDL cHDL bajo Hipertensión arterial Diabetes Tabaco | Hipertrigliceridemia Partículas de LDL pequeñas y densas Homocisteína sérica elevada Lipoproteína (a) sérica elevada Factores protrombóticos (fibrinógeno, PAI-I) Marcadores inflamatorios (PCR) | Obesidad (IMC > 30) Inactividad física Género masculino Insulinorresistencia Obesidad abdominal (diámetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres) Historia familiar de cardiopatía Isquémica prematura Características étnicas Factores psicosociales Factores socioeconómicos |

Tabla 1. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular (7).

cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAI-I: inhibidor del activador del plasminógeno-1; PCR: proteína C reactiva.

Cálculo del riesgo cardiovascular total

La prevención de las ECV en la práctica clínica enfatiza la necesidad de evaluar el riesgo de ECV total, ya que la mayor parte de las personas que desarrollan una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAS) poseen factores de riesgo severos que interactúan entre sí, y un enfoque que se centra en factores de riesgo únicos puede dar lugar a decisiones inadecuadas (9).

A pesar de que existen varios sistemas de estimación de riesgo (Framingham, SCORE, ASSIGN, Reynolds, QRISK y PROCAM) la Guía Europea sobre el tratamiento de las dislipemias del 2019 recomienda el uso del sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*). Dicho sistema calcula el riesgo de ECV total basándose en datos derivados de cohortes europeas grandes, y además puede recalibrarse para países individuales (6).

Este sistema utiliza el método estadístico Weibull para calcular el riesgo a 10 años de ECV mortal en personas de 40 a 70 años, utilizando como variable de tiempo la edad y como factores de riesgo: sexo, consumo de tabaco, presión arterial sistólica y colesterol total. Posteriormente el riesgo de ECV mortal se transforma en riesgo de ECV total (mortal + no mortal) al multiplicar por 3 en varones y por 4 para mujeres (5) (9).

Existe un predictor de riesgo que se utiliza con el objetivo de mejorar la precisión de la evaluación del sistema SCORE, y este es el cHDL. Sin embargo, su uso no se recomienda cuando el individuo a evaluar posee valores muy elevados de cHDL, es decir, > 90 mg/dL o 2,3 mmol/l (10).

El sistema SCORE dispone de tablas diferentes para regiones europeas de alto y de bajo riesgo (**Figura 2**), y el uso de una u otra depende de la mortalidad por ECV de cada país. España se clasifica como país de riesgo bajo pues su tasa de mortalidad cardiovascular ajustada por la edad en 2016 era menor de 150/100.000, considerando en conjunto a varones y mujeres (10).

Se debe mencionar que al momento de calcular el riesgo cardiovascular existen ciertas limitaciones. En el caso de los jóvenes se obtendrán probabilidades bajas en las tablas de riesgo a 10 años aunque los factores de riesgo no sean los ideales, y esto se debe a que la edad es un factor de gran peso en las ecuaciones de cálculo del riesgo (6).

Por esto, para una correcta evaluación del sujeto joven se recomienda el uso de otras aproximaciones como extrapolar el riesgo a la edad de 60 años, las escalas de cálculo de riesgo relativo, la edad cardiaca y el riesgo a lo largo de la vida (11).

Sin embargo, en el caso de ancianos se suele observar lo contrario. Especialmente en varones mayores de 65 años el sistema SCORE sobrestima el riesgo, pues se suelen evidenciar riesgos altos a pesar de que otros factores estén bajos. Por tanto, esta sobrestimación debe ser considerada por los médicos con el objetivo de evitar el uso excesivo de fármacos (12).

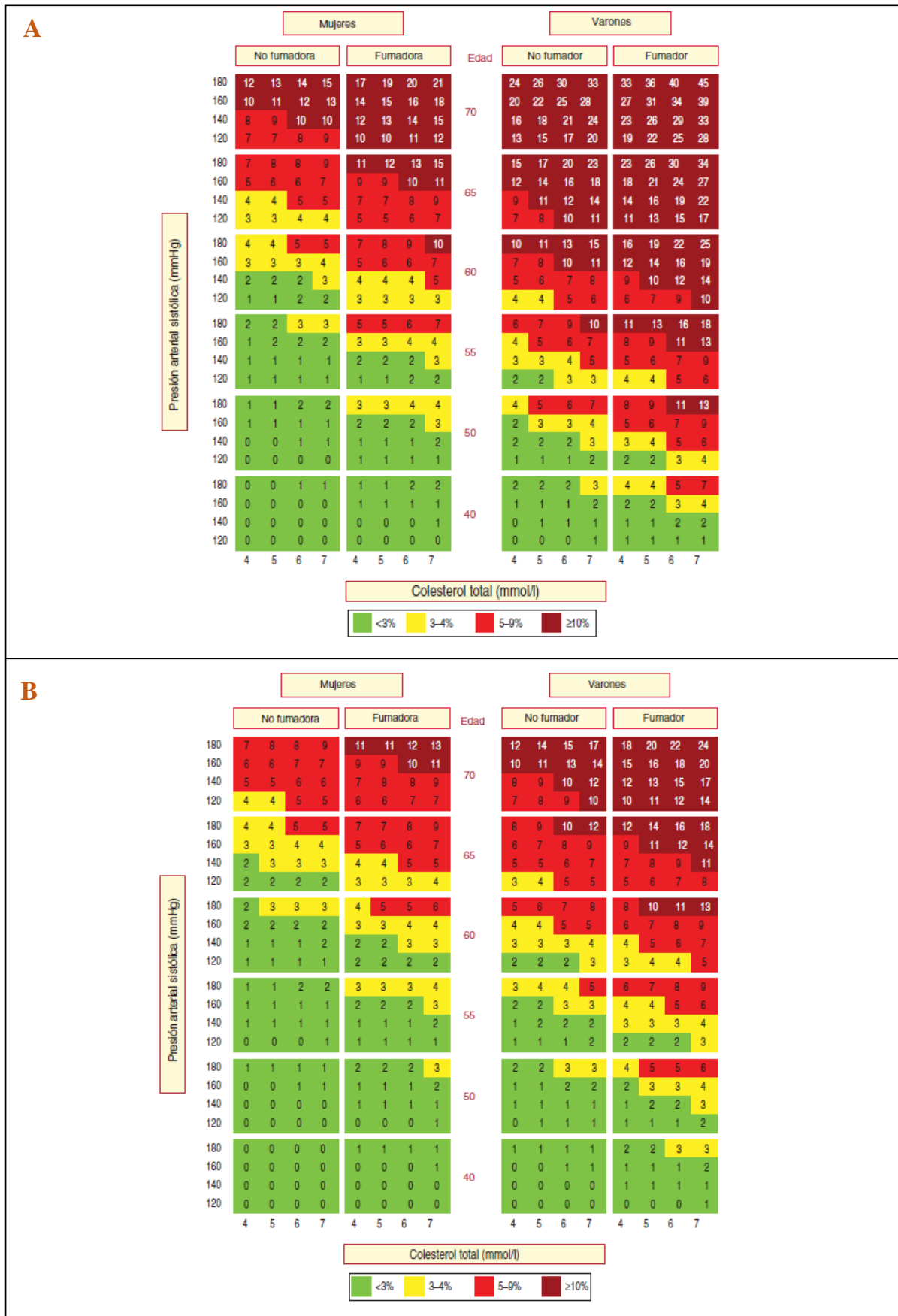


Figura 2. A Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en poblaciones con riesgo cardiovascular alto. **B** Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en poblaciones con riesgo cardiovascular bajo (10).

Niveles de riesgo

En función de los antecedentes y factores que exhiba un individuo, el riesgo de ECV total se ajustara a las categorías señaladas en la **Tabla 2**. Las personas con antecedentes de ECV documentada, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 1 con lesión orgánica, o enfermedad renal crónica grave, quedan clasificadas de forma automática como de riesgo cardiovascular muy alto ya que todas ellas requieren de un control activo de todos los factores de riesgo (6).

| | |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Riesgo muy alto | ECV documentada (clínica o imagen) DM tipo 2 DM tipo 1 con lesión orgánica ERC grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²) Estimación SCORE ≥ 10% |
| Riesgo alto | Factores de riesgo aislados muy elevados, colesterol > 310 mg/dL (> 8 mmol/l), cLDL >190 mg/dL (> 4,9 mmol/l) o PA ≥180/110 mmHg. DM tipo 1 sin lesión orgánica ERC moderada (FGe < 30-59 ml/min/1,73 m ²) Estimación SCORE ≥ 5% y < 10% |
| Riesgo moderado | Estimación SCORE ≥ 1% y < 5% |
| Riesgo bajo | Estimación SCORE < 1% |

Tabla 2. Categorías de riesgo cardiovascular (10).

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; PA: presión arterial; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

3.1.3 ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es una enfermedad crónica que inicia desde la infancia y continua con su desarrollo a lo largo de los años (2). Esta enfermedad silenciosa y progresiva no muestra síntomas hasta que la lesión se vuelve grave y causa deterioro isquémico por bloqueo del flujo sanguíneo o desencadena una trombosis por ruptura de la placa aterosclerótica (13).

Las manifestaciones de la aterosclerosis tienden a ser excéntricas y focales, especialmente en la capa íntima de arterias medianas y grandes ubicadas en las ramas y curvaturas del árbol arterial, donde el flujo sanguíneo esta alterado, es irregular y no posee una dirección definida (14) (15) (16).

A pesar de lo descrito anteriormente, la aterosclerosis se considera una enfermedad sistémica, ya que la presencia de manifestaciones clínicas en un determinado territorio predispone al incremento del riesgo de eventos en otro territorio (7).

Estructura de la pared arterial

La pared arterial está formada por tres capas o tunicas: túnica íntima, túnica media y túnica adventicia. La túnica íntima es la más interna, más próxima a la sangre, y está formada por el endotelio, una lámina basal y una capa de tejido conectivo laxo. La túnica media está formada sobre todo por células de músculo liso. La túnica adventicia es la capa más externa y está formada por tejido conectivo (17).

Aterogénesis

La aterosclerosis inicia con la retención, oxidación y modificación de lípidos que formarán estrías grasas en las paredes de las arterias. Posteriormente estas estrías evolucionan a placas fibrosas que producen engrosamiento de las paredes arteriales, lo que disminuye el diámetro interno de la arteria. Finalmente la placa se convierte en una lesión complicada que si se rompe iniciaría el desarrollo de procesos isquémicos y de trombosis (2) (18).

Inicio de la aterosclerosis

El endotelio es sensible a estímulos de índole física (como el flujo turbulento), a estímulos de índole humoral (como las altas concentraciones de LDL), a factores de riesgo cardiovasculares y a la inflamación. Estos estímulos afectan la expresión y transcripción génicas de la célula endotelial originando una “disfunción endotelial” (19).

La disfunción endotelial consiste en la adquisición por parte de las células endoteliales de un estado protrombótico y proinflamatorio que incrementa la permeabilidad a las LDL, facilita el paso de leucocitos a la túnica íntima mediante la producción de MPC-1 (*Macrophage Chemoattractant Protein-1*), y además incrementa la adhesividad de los leucocitos por el aumento en la expresión de V-CAM e I-CAM (moléculas de adhesión endoteliales) (19).

Así pues, la lesión inicial de la aterosclerosis es la “estría grasa”, y su formación se debe a la acumulación localizada de lipoproteínas (especialmente las LDL) en la túnica íntima arterial (20). La presencia de radicales libres desencadena procesos de oxidación, lipólisis y/o agregación en las LDL acumuladas, transformándolas en LDL oxidadas (LDLox) (21).

Las LDLox son altamente inflamatorias y citotóxicas e inducen la atracción de células blancas, principalmente monocitos y linfocitos T, hacia la lesión. En el endotelio los monocitos se transforman en macrófagos e incrementan el número de receptores *scavenger*, los cuales permiten al macrófago fagocitar grandes cantidades de LDLox y transformarse en células espumosas (21).

Por otro lado, los linfocitos T, que son menos abundantes que los monocitos, se encargan de regular funciones de las células inmunitarias, endoteliales y del músculo liso. Las células del músculo liso se encuentran normalmente en la túnica media, sin embargo, en respuesta a los mediadores elaborados por el acumulo de leucocitos pueden migrar a la túnica íntima (22).

Progresión de la aterosclerosis

Las placas ateroscleróticas progresan por acumulación continua de lípidos extra e intracelulares. Durante muchos años, se consideraron a los macrófagos derivados de los monocitos sanguíneos como precursores únicos de las células espumosas, sin embargo, datos experimentales recientes sugieren que la metaplasia de células musculares lisas dan lugar también a células espumosas (22).

Las células espumosas atraen leucocitos, incrementan la activación del endotelio y oxidan a las LDL acumuladas. Como las LDLox también atraen leucocitos e incrementan la activación del endotelio, se establece un círculo vicioso cuyo resultado es el aumento de lípidos intracelulares en las células espumosas, el desarrollo de una inflamación crónica y la apoptosis de células espumosas que lleva a la acumulación de lípidos extracelulares (19).

Lesiones avanzadas de la aterosclerosis

La primera lesión avanzada que se desarrolla es el ateroma o placa fibrosa. Esta lesión se define por la abundante acumulación de lípidos extracelulares y la desorganización de la túnica íntima (18). En condiciones normales los fagocitos aclaran a las células apoptóticas mediante eferocitosis. No obstante, en un medio inflamatorio crónico la eferocitosis se torna defectuosa, y las células apoptóticas se acumulan y forman un centro con abundante lípido llamado centro necrótico (20) (23).

El centro necrótico del ateroma suele poseer cristales de colesterol y partículas de calcio, además en las adyacencias las células del músculo liso están disminuidas (24). Por lo general esta lesión no estrecha la luz arterial, es vulnerable a la rotura y además la proporción de linfocitos se ve incrementada en comparación con la hallada en lesiones anteriores (18) (24).

Posteriormente el ateroma se enriquece de colágeno y de tejido fibroso y pasa a llamarse fibroateroma. En esta lesión las células del músculo liso están aumentadas en número y son las responsables de la formación del nuevo tejido fibroso que estrecha el diámetro arterial (24). Finalmente las lesiones con tejido fibroso se agrandan, sufren calcificación, hemorragia, ulceración o rotura y trombosis (18).

En la **Tabla 3** se muestra con mayor detalle una descripción general de la clasificación histológica en lesiones ateroscleróticas, y se comparan con la clasificación convencional que fue desarrollada principalmente al observar las arterias a simple vista (24).

| Clasificación histológica y términos usados en lesiones ateroscleróticas | | Términos adicionales utilizados y basados en la apariencia a simple vista | |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Lesión tipo I | Cambio inicial | Gotas de grasa, estrías grasa | Lesión temprana, lesión mínima |
| Lesión tipo II | Ila: Tendencia a la progresión Iib: Tendencia estable | | |
| Lesión tipo III | Preateroma | Lesión intermedia, lesión de transición | Lesión avanzada, lesión elevada |
| Lesión tipo IV | Ateroma | Placa fibrolipídica, placa fibrosa, placa | |
| Lesión tipo V | Fibroateroma | | |
| Lesión tipo VI | Rotura, ulceración, hemorragia y trombosis | Lesiones complicada | |
| Lesión tipo VII | Lesión calcificada | Placa calcificada | |
| Lesión tipo VIII | Lesión fibrótica | Placa fibrosa, placa | |

Tabla 3. Clasificaciones de lesiones ateroscleróticas utilizadas en patología (24).

3.2 LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

3.2.1 LÍPIDOS

Los lípidos son compuestos químicamente heterogéneos que actúan como reservorio de moléculas fácilmente utilizables para producir energía (25). En el organismo los lípidos provienen tanto de la síntesis propia como de los alimentos. Dentro de una dieta normal, los triglicéridos representan más del 90% de las grasas que se ingieren, y el resto está formado por colesterol y otros esteroides, fosfolípidos y vitaminas liposolubles, entre otros (26).

Triglicéridos

Los triglicéridos (TG) son ésteres de glicerol en los que cada uno de los tres grupos hidroxilo disponibles están esterificados con un ácido graso (27). En consecuencia, al ser compuestos completamente apolares poseen una relativa inercia química que les permite actuar como unidades de almacenamiento de energía muy eficientes, pues se acumulan en grandes cantidades dentro de las células sin producir reacciones químicas no deseadas (28).

Dada su insolubilidad en agua, tanto los TG absorbidos en el intestino, como los movilizados desde los tejidos donde están almacenados deben transportarse en la sangre mediante lipoproteínas. En los enterocitos los TG de la dieta se ensamblan con apolipoproteína (apo) B48 formando quilomicrones (QM), mientras que en el hígado los TG endógenos son ensamblados con apo B100 para formar partículas VLDL (27).

Además, los TG también son importantes en el transporte inverso del colesterol mediado por HDL por sus interacciones con la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Por tanto, los TG juegan un papel fundamental en el suministro de energía y el metabolismo de los lípidos, incluidas las vía de retención y renovación del colesterol (27).

Colesterol

El colesterol es una molécula anfipática que posee una estructura de tres dominios: hidrófilo (grupo hidroxilo en C-3), hidrófobo (cadena lateral hidrocarbonada en C-17) y rígido (núcleo esteroide) (28) (29). A nivel celular, el colesterol es un componente necesario de la membrana, pues le otorga rigidez e impermeabilidad; y a nivel del organismo, es el precursor de hormonas esteroideas, vitamina D y ácidos biliares (29).

La fuente mayoritaria de colesterol en humanos es la síntesis interna que comprende entre 800-1.500 mg diarios, a la cual se suman aproximadamente 300 mg provenientes de la alimentación; en otras palabras, los alimentos contribuyen en menor cantidad a las concentraciones de colesterol circulante (30).

El hígado es el principal órgano de síntesis del colesterol, seguido del intestino (25). El colesterol endógeno se une a diferentes lipoproteínas para ingresar a la circulación sanguínea, siendo las dos principales la lipoproteína de baja densidad (LDL) y la de alta densidad (HDL) (30). La LDL transporta colesterol desde el hígado hasta los tejidos que lo necesitan, y la HDL actúa como la principal ruta de eliminación de colesterol de los tejidos, seguida de la excreción en la bilis (31).

3.2.2 LIPROPROTEÍNA PLASMÁTICAS

Las lipoproteínas son partículas esféricas claves en la absorción y transporte de lípidos dentro del organismo (32). Además, desempeñan un papel importante como parte del sistema inmunológico innato en la defensa contra microorganismos (33).

A nivel estructural, el núcleo de estas partículas se compone principalmente de lípidos apolares (ésteres de colesterol y TG), y su superficie está formada por una monocapa de lípidos polares (fosfolípidos y colesterol libre) y proteínas (apolipoproteínas) (34).

La diferente proporción entre lípidos y proteínas de las lipoproteínas condiciona su densidad y permite clasificarlas en quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, existe una relación inversa entre densidad y

tamaño de las partículas lipoproteicas; así las primeras son de mayor tamaño y menor densidad y las últimas de menor tamaño y mayor densidad (**Figura 3**) (34).

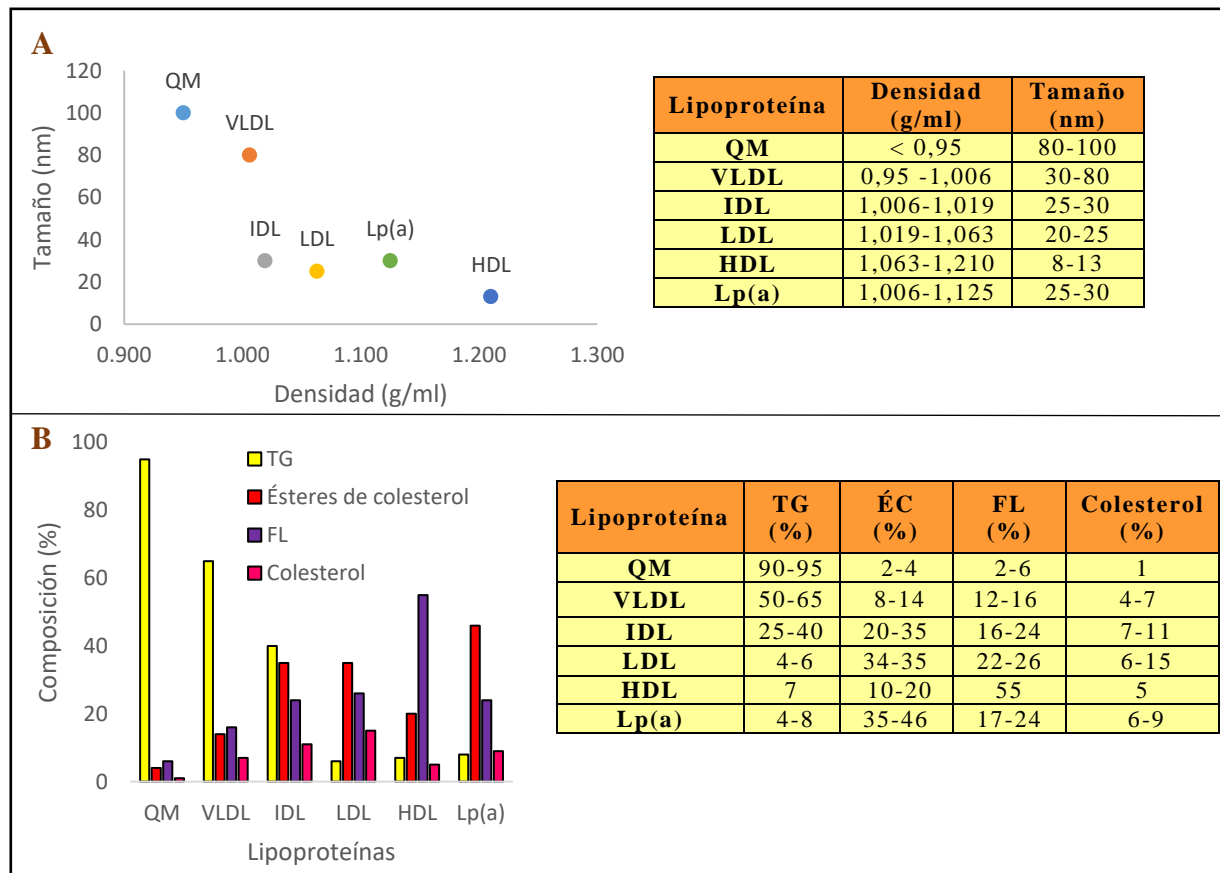


Figura 3. Clases de lipoproteínas **A.** Relación densidad y diámetro de las lipoproteínas plasmáticas. **B.** Composición de lípidos de las lipoproteínas plasmáticas (10).

EC: éster de colesterol; FL: fosfolípidos; HDL: lipoproteína de alta densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; Lp(a): lipoproteína a; QM: quilomicron; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Quilomicrones (QM)

Los QM son partículas grandes ricas en TG sintetizadas después de la ingestión de grasas en el retículo endotelial de las células epiteliales que recubren el intestino delgado. Su función principal es el suministro de energía ingerida, en forma de TG dietéticos, a los tejidos periféricos para su almacenamiento o utilización (28) (35).

El tamaño y la densidad de las lipoproteínas es variable, por esto es lógico esperar que el tamaño de los QM varié según la cantidad de grasa ingerida. Así pues, una comida rica en grasas conduce a la formación de grandes partículas de QM debido a la mayor cantidad de TG que deben ser transportados (32) (34).

Los QM son clasificados como lipoproteínas ricas en triglicéridos porque su núcleo lipídico central está compuesto principalmente por este componente, sin embargo, estas partículas también transportan otros lípidos como ésteres de colesterol y fosfolípidos. Además, su fracción proteica está formada por diferentes tipos de apolipoproteínas, cada una de las cuales desempeña una función específica (36).

Las apolipoproteínas presentes en los QM son B48, AI, AV, E, CI, CII y CIII; siendo la principal apo B48, pues cada QM contiene una molécula de esta proteína estructural no intercambiable que se considera vital en la síntesis, ensamblaje y secreción de los QM a los vasos linfáticos y a la circulación general (32) (36) (37).

La apolipoproteína B48 se origina únicamente como respuesta a las grasas de la dieta, pues es el producto de la modificación postranscripcional del ARNm del gen apo B. Como resultado, la apo B48 es una proteína corta que solo posee la capacidad de unir lípidos, y cuya lipidación esta mediada por la acción de la Proteína de Transferencia de Triglicéridos Microsomal (MTP) (26) (36).

Los QM al ser secretados son pobres en apolipoproteínas y contienen sobre todo, apo B48 y apo AI, pero se van enriqueciendo en apo CII y apo E por interacción con las HDL, a las cuales ceden, a su vez, Apo AI intestinales (26). Sin embargo, en el momento de la eliminación de los QM, las apolipoproteínas CII, CIII y AV son quienes juegan un papel principal, pues actúan como cofactor, inhibidor, y activador de la lipoproteinlipasa (LPL), respectivamente (36).

La LPL es la proteína fundamental del metabolismo de los TG (36). Esta enzima se encuentra anclada en la membrana de las células endoteliales de los capilares, y cuando entra en contacto con su sustrato (triglicéridos) y su cofactor (apo CII) libera los ácidos grasos de los TG que están dentro de los QM (26).

Por acción de la LPL los QM pierden casi un 90% de los TG convirtiéndose en QM remanentes o residuales, que vuelven al hígado y son captados gracias a un proceso de endocitosis mediada por receptor en el cual interaccionan la apo E del QM remanente y el receptor LRP del hígado (25) (26). Por último, el QM remanente cede su colesterol y se degrada en el lisosoma (28).

QM remanentes o residuales

Los QM remanentes o residuales son partículas más pequeñas y con aspecto menos esférico que resultan de la eliminación de TG por parte de los tejidos periféricos (26) (32). Estas lipoproteínas están desprovistas de la mayor parte de sus TG, pero todavía contienen colesterol, apo E y apo B48. Por tanto, los QM remanentes son más aterogénicos e inflamatorios porque poseen un alto porcentaje de colesterol (28) (37).

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Las VLDL son partículas más pequeñas que los QM, ricas en TG y sintetizadas en el retículo endotelial de los hepatocitos (35) (38). Al igual que los QM, las VLDL transportan TG de fuentes dietéticas, sin embargo, el hígado es capaz de producir VLDL durante todo el día gracias a la existencia de varias fuentes de ácidos grasos libres (35) (39).

Los ácidos grasos libres funcionan como fuente de producción de triglicéridos de VLDL, y estos pueden venir de la hidrólisis del tejido adiposo, lipogénesis hepática e hidrólisis de lipoproteínas plasmáticas en el hígado. En los seres humanos, la mayor fuente de producción de TG de VLDL son los ácidos grasos libres derivados del tejido adiposo (39).

Por tanto, se puede considerar que la función principal de la secreción hepática de VLDL es amortiguar los niveles de ácidos grasos libres en plasma a través de su transformación en triglicéridos de VLDL. Lo anterior, proporciona una fuente de combustible lipídico fácilmente disponible en momentos de necesidad. Además, otra función importante es movilizar los lípidos hepáticos sintetizados a partir de la ingesta excesiva de glucosa (39).

Las VLDL son consideradas lipoproteínas ricas en triglicéridos, y su tamaño suele variar dependiendo de la cantidad de TG transportado (32). Así pues según estudios cinéticos el hígado produce dos grupos de esta lipoproteína, las VLDL1 y las VLDL2. El grupo de mayor tamaño es VLDL1 y se sintetiza cuando los niveles de TG hepáticos son altos (37).

Las partículas de VLDL nacientes están conformadas por lípidos (principalmente TG) y una molécula apo B100, que permanecerá en la lipoproteína a lo largo de toda su vida metabólica. Paso siguiente, durante la secreción, se añaden las apolipoproteínas CI, CII, CIII y E. Finalmente, las partículas de VLDL del plasma interactúan con la LPL y se transforman en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) (34) (38).

Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Las IDL, también conocidas como VLDL remanentes o residuales, son partículas de VLDL que sufrieron remodelación física y química. Durante este proceso de remodelación las VLDL se volvieron más pequeñas y densas por la liberación de los ácidos grasos de los TG, la pérdida de fosfolípidos de la superficie y el enriquecimiento en colesterol (28) (38).

En consecuencia, las IDL son partículas proaterogénicas que contienen cantidades relativamente iguales de colesterol y TG. Estas lipoproteínas pueden ceder apo E a las HDL, ser captadas por el receptor LRP en el hígado para ser eliminadas o continuar con su metabolismo por la acción de la LPL hasta transformarse en lipoproteínas de baja densidad (LDL) (26).

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Las LDL son partículas ricas en colesterol, cuyo tamaño es mucho menor que el de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (25). Además, las LDL son consideradas el producto final del metabolismo de las VLDL, pues resultan de la pérdida adicional de TG de estas lipoproteínas por parte de la LPL (28).

Las LDL consisten en un espectro de partículas que varían en tamaño y densidad (32). Así pues, las LDL provenientes de VLDL1 son partículas más densas y pequeñas, que se producen y se catabolizan a un ritmo lento, mientras que las LDL derivadas de las partículas VLDL2 son partículas menos densas y más grandes, que se producen y se catabolizan a un ritmo rápido (32) (37).

Las partículas de LDL más densas y pequeñas son consideradas las más aterogénicas ya que poseen una afinidad disminuida por el receptor de LDL (aumentando el tiempo de retención en la circulación), entran fácilmente a la pared arterial (favoreciendo el inicio de la aterogénesis) y son más susceptibles a la oxidación (promoviendo la interacción con los macrófagos y la producción de células espumosas) (32).

En términos generales las LDL contienen en su membrana externa una monocapa de fosfolípidos, colesterol libre y apo B100 (proteína estructural principal), mientras que el núcleo interno se caracteriza por ser rico en ésteres de colesterol (40). La función principal de las LDL es transportar el colesterol y sus ésteres desde el hígado hasta tejidos periférico (25).

En condiciones fisiológicas, las LDL transportan el colesterol a varios tejidos como las glándulas suprarrenales, las gónadas, los músculos y el tejido adiposo. Todos estos tejidos tienen receptores de LDL en sus membranas plasmáticas que reconocen apo B100. De esta manera, las LDL son eliminadas de la circulación sanguínea gracias a la endocitosis mediada por el receptor de LDL (40).

Los receptores de LDL en la superficie de las células están concentrados en unos pequeños hoyos recubiertos de clatrina. Estos receptores unen a las lipoproteínas que contienen apo B100 o apo E, y las interiorizan en la célula, formando una vesícula. Paso siguiente, la vesícula se fusiona con los lisosomas, y el medio ácido separa las lipoproteínas de los receptores, que se reciclan a la superficie celular. Las apolipoproteínas se degradan a aminoácidos y los ésteres de colesterol se hidrolizan por acción de la lipasa ácida lisosomal (26) (41).

Por último mencionar que cuando las LDL no son captadas por los tejidos periféricos regresan al hígado a través de los receptores de LDL presentes en las membranas de los hepatocitos (40). Cabe destacar que la expresión del receptor de LDL está regulada por el nivel intracelular de colesterol, así cuando hay un exceso de captación se inhibe la transcripción del gen que codifica dicho receptor, se incrementa la esterificación del colesterol y se inhibe la síntesis *de novo* de colesterol (26).

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las HDL son las lipoproteínas más pequeñas y de mayor densidad por ser ricas en proteína y fosfolípidos (26). Las HDL son una familia de partículas que pueden exhibir metabolismos y funciones diferentes según sus propiedades proteómicas, lipidómicas y fisicoquímicas específicas (42).

La estructura de las HDL consiste en un núcleo hidrofóbico de lípidos no polares (triglicéridos y colesterol esterificado) rodeado por una monocapa de fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas, entre las cuales pueden estar AI, AII, AIV, AV, CI, CII, CIII y E (43).

Las HDL son una fracción heterogénea de lipoproteínas con diversas densidades, tamaños, formas, movilidad electroforética, composición de proteínas y lípidos, y funciones fisiológicas (42). Es importante resaltar que la apo AI es la principal proteína estructural de las HDL, y por ende está presente en todas las fracciones (32).

La separación mediante ultracentrifugación permite clasificar las HDL según sus densidades en dos fracciones, HDL₂ y HDL₃ con menor y mayor densidad respectivamente. Por otro lado, la separación por electroforesis en gel de poliacrilamida en gradiente no desnaturizante permite identificar según el diámetro a dos subfracciones de HDL₂ y tres subfracciones de HDL₃ (**Tabla 4**) (42).

| Densidad g/ml | Separación de HDL por ultracentrifugación | | Separación de HDL por electroforesis | |
|---------------|-------------------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|
| | Fracciones de HDL | Diámetro, nm | Subfracciones de HDL | Diámetro, nm |
| 1,063-1,125 | HDL ₂ | 8,8-12 | HDL _{2b} * | 9,7-12 |
| | | | HDL _{2a} * | 8,8-9,7 |
| 1,125-1,21 | HDL ₃ | 7,2-8,8 | HDL _{3a} * | 8,2-8,8 |
| | | | HDL _{3b} * | 7,8-8,2 |
| | | | HDL _{3c} * | 7,2-7,8 |
| >1,21 | Pre β -HDL | | Pre β -HDL** | |

Tabla 4. Subclases principales de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (42).

*Electroforesis con gel de poliacrilamida en gradiente no desnaturizante; **Electroforesis con gel de agarosa dimensional. *Nota:* Los límites de las densidades y diámetros de las diferentes fracciones y subfracciones de HDL pueden ser considerados algo arbitrarios, pues en realidad estos no son claros.

En el hígado e intestino se sintetiza la fracción Pre β -HDL, conocida también como HDL nacientes. Estas partículas son las HDL más pequeñas y más densas, poseen forma discoidal y contienen fosfolípidos, colesterol libre, y las apolipoproteínas AI, AII, CII y E; siendo apo AI el principal componente de la fracción (26) (42).

Las HDL nacientes son partículas pobres en lípidos que adquieren colesterol y fosfolípidos gracias a la interacción entre la apo AI de la lipoproteína con el transportador ABCA1 de los enterocitos y hepatocitos. Paso siguiente, pasan a la circulación en donde se transforman rápidamente en HDL esféricas por el gradual enriquecimiento de lípidos y la esterificación del colesterol (42) (43).

La esterificación del colesterol es catalizada por la Lecitin Colesterol Acil Transferasa (LCAT), una enzima sintetizada en el hígado que circula en plasma unida a las HDL. La LCAT se activa por acción de su cofactor, la apo AI, y esterifica el colesterol de las lipoproteínas empleando fosfatidilcolina. Así, el colesterol esterificado es más insoluble y penetra en el interior de las HDL (26).

En la circulación las partículas de HDL pequeñas, Pre β -HDL y HDL₃, sufren una transformación conocida como remodelado. Durante este proceso las lipoproteínas se van enriqueciendo gradualmente en lípidos que pueden intercambiar por otros componentes en la sangre a medida que van creciendo en tamaño. Además, la densidad de las partículas se va reduciendo gradualmente hasta llegar a formarse las HDL grandes y ligeras (HDL_{2b}) (42).

La función principal de las HDL es transportar el colesterol de los tejidos periféricos hasta el hígado ya que la mayor parte de las células son incapaces de catabolizarlo. Así, el colesterol en exceso es extraído por la interacción de la apo AI de la HDL con el transportador ABCG1 de las células, luego es esterificado por LCAT y transferido a otras lipoproteínas por la acción de CETP (41) (43).

La enzima CETP intercambia el colesterol esterificado de las HDL por triglicéridos de lipoproteínas que contienen partículas apo B, como VLDL o LDL. Así, el colesterol que ahora se encuentra dentro de las partículas de VLDL o LDL puede interactuar con el receptor de LDL del hígado y ser degradado (43).

Se debe mencionar que durante este proceso las HDL se enriquecen en triglicéridos y agotan su núcleo de ésteres de colesterol, lo que permite a las lipasas hepáticas metabolizar las HDL hasta partículas más pequeñas y más densas como HDL₃ o incluso HDL nacientes (43).

Además, existen dos opciones adicionales que permiten eliminar el colesterol de las HDL en el hígado. Una de ellas es la interacción de las HDL con los receptor *scavenger* clase B tipo 1 (SR-B1); cuando esto sucede la lipoproteína no se interioriza, los ésteres de colesterol se hidrolizan por la Lipasa Sensible a Hormona (HSL) y se liberan a la circulación HDL pequeñas y densas (41). Otra opción posible es que las partículas de HDL que contienen apo E interactúen directamente con los receptores de LDL en el hígado (43).

Lipoproteína a [Lp (a)]

La Lp (a) en composición es similar a las LDL, pues contiene una molécula de apo B100 alrededor de una superficie con fosfolípidos y colesterol libre y un núcleo de ésteres de colesterol y triglicéridos. Por tanto, lo único que diferencia a estas dos lipoproteínas es que la Lp (a) posee una proteína hidrófila altamente glucosilada denominada apolipoproteína (a) que se une covalentemente a apo B100 por un único puente disulfuro (44).

La apo (a) es una proteína de síntesis hepática que posee homología estructural con el plasminógeno, pero sin su actividad enzimática (45). Así, la apo (a) está formada por un dominio de tipo proteasa C-terminal inactivo, un dominio kringle V y el dominio kringle IV (K-IV) que se divide en diez tipos (T1-T10) (46).

Todos los tipos de dominios K-IV presentan una única copia a excepción del dominio K-IV_{T2}, el cual posee un número de copias que varía entre 3 y 43 (46). Como consecuencia de esta variación, la apo (a) es altamente polimórfica en tamaño lo cual explica la notable heterogeneidad de la Lp (a) (44).

Existe una relación inversa entre el número de copias de K-IVT₂ de apo (a) y el nivel de Lp (a) en plasma. Por tanto, el tamaño de apo (a) determina en gran medida su tasa de síntesis y secreción hepática, y el tamaño de Lp (a) circulante (46). En consecuencia, se ha observado que en plasma predominan Lp (a) pequeñas, pues la secreción hepática de isoformas de apo (a) grandes es menor (45).

El papel fisiológico de la Lp (a) en el ser humano aún no se ha esclarecido por completo, pues los individuos con niveles extremadamente bajos de Lp (a) plasmática no presentan enfermedad ni síndromes de deficiencia (46). Sin embargo, los niveles plasmáticos elevados de Lp (a) se han asociado con el desarrollo de ECV por poseer características proaterogénicas, proinflamatorias y protrombóticas (47).

Asimismo, el lugar de síntesis de la Lp (a) aún no ha sido identificado con claridad pero la evidencia sugiere que la formación ocurre a nivel extracelular (45). De igual forma, el catabolismo de la Lp (a) no está completamente resuelto pero se han implicado a varios receptores endocíticos como la proteína relacionada al receptor LDL tipo 1, receptor de LDL, SR-B1 y el receptor del plasminógeno KT (PlgR_{KT}) (48).

3.2.3 TRANSPORTE DE LÍPIDOS Y METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

Transporte exógeno

Inicia con la ingesta de grasas y la consiguiente absorción de los TG y el colesterol por las células del intestino (49). Paso siguiente se forman los QM, quienes se encargan de transportar los lípidos de la dieta (principalmente triglicéridos) a la circulación linfática y luego a la circulación sanguínea. El paso de los QM por los capilares sanguíneos activa a la LPL, quien metaboliza los TG convirtiendo estas lipoproteínas en QM remanentes enriquecidos en colesterol que irán al hígado para ser eliminados (25).

Transporte endógeno

Comienza con la síntesis hepática de TG y colesterol. Paso siguiente, en el hígado se ensamblan estos lípidos de síntesis endógena en forma de VLDL, lipoproteínas ricas en triglicéridos que son transportadas al espacio extracelular por exocitosis. En la circulación sanguínea las VLDL activan a la LPL y se transforman en IDL, las cuales pueden regresar al hígado para ser eliminadas o continuar su metabolismo por acción de la LPL hasta convertirse en LDL enriquecidas en colesterol, quienes transportan el colesterol y sus ésteres a los tejidos periféricos o son eliminadas posteriormente por el hígado (25).

Transporte inverso

Explica el proceso que debe pasar el exceso de colesterol que se encuentra en los tejidos para ser eliminado. Así, las partículas de HDL pobres en lípidos son las encargadas de captar el colesterol libre de los tejidos. Paso siguiente, el colesterol libre se esterifica por LCAT y regresa al hígado por la acción de CETP, o por interacción directa entre las HDL con el receptor SR-B1 o el receptor de LDL (43) (50).

3.2.4 ANÁLISIS EN EL LABORATORIO

La determinación de lípidos y lipoproteínas se usa para calcular el riesgo de ECV y guiar la toma de decisiones terapéuticas (10). Los perfiles de lípidos estándar consisten en mediciones de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de HDL (cHDL) y colesterol de LDL (cLDL); sin embargo, también se puede calcular el colesterol no HDL (no-HDLc) y el colesterol remanente. Además, la determinación de apo B y de apo AI se pueden utilizar como alternativa al cálculo de no-HDLc y la determinación de cHDL, respectivamente (**Figura 4**) (51).

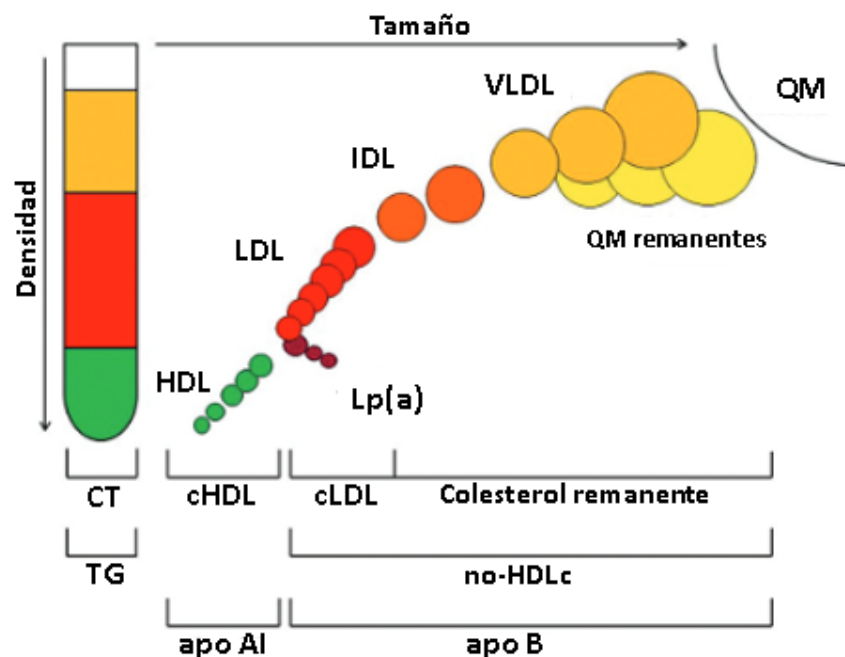


Figura 4: Lipoproteínas separadas según densidad y tamaño y sus marcadores de laboratorio representativos medidos en una muestra de sangre (51).

cHDL: colesterol de HDL; cLDL: colesterol de LDL; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; Lp (a): lipoproteína a; no-HDLc: colesterol no HDL; QM: quilomicrón; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Análisis de lípidos

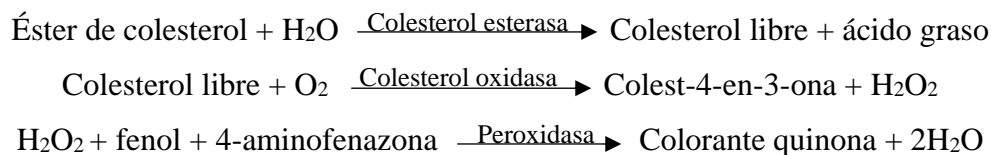
Cuantificación de colesterol total

El CT es un analito que existe en el plasma de forma libre (30–40%) y esterificada (60–70%); sin embargo, para su análisis las formas esterificadas son previamente hidrolizadas, de tal manera que la medición del CT se expresa generalmente sin hacer distinción entre las dos formas antes mencionadas (52).

En la práctica clínica los métodos de cuantificación enzimática del colesterol han remplazado a los métodos químicos. Sin embargo, un método químico, el método de Abell-Kendall modificado es actualmente el método de referencia para la determinación de colesterol en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y laboratorios de referencia secundarios (53).

El método de referencia se basa en la hidrólisis de los ésteres de colesterol con hidróxido de potasio (KOH) alcohólico; luego el colesterol libre se extrae con hexano para desarrollar junto con el reactivo de Liebermann-Burchard un cromóforo a 620 nm que será cuantificado utilizando estándares de colesterol purificado (52) (53).

En cambio, el método enzimático utilizado en los laboratorios clínicos para determinar el CT en plasma o suero está basados en las siguientes reacciones:



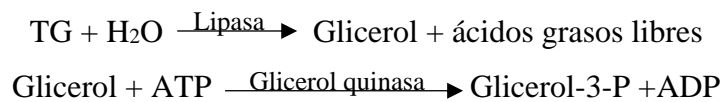
En este método, la colesterol esterasa realiza una primera reacción que hidroliza los ésteres de colesterol a colesterol libre. Posteriormente, la colesterol oxidasa oxida al grupo 3-OH del colesterol y libera peróxido de hidrogeno (H₂O₂) como uno de los productos de la reacción. Por último, la acción de la peroxidasa permite cuantificar el H₂O₂ gracias a la formación de un producto coloreado, cuya absorbancia se mide a 500 nm (26) (52).

Cuantificación de triglicéridos

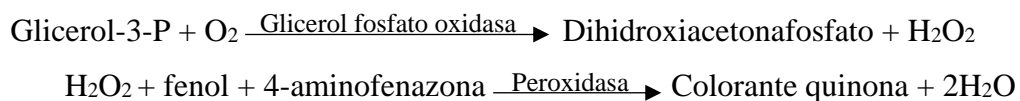
Los métodos más utilizados con propósitos clínicos y epidemiológicos se basan en la hidrólisis de TG y la cuantificación del glicerol resultante de la reacción (53). En los laboratorios clínicos se recomienda el uso de métodos enzimáticos, mientras que la espectrometría de masas con dilución isotópica (ID-MS) destaca como método de referencia para la cuantificación de TG (26).

Para llevar a cabo la ID-MS se diluye la muestra de suero con $^{13}\text{C}_3$ -glicerol; a continuación se mezcla con alcohol/KOH a 60°C durante 1 h, luego el disolvente se evapora bajo nitrógeno y el residuo que queda se pone a reaccionar con anhídrido acético en presencia de piridina. Seguidamente, el producto se extrae con acetato de etilo y se seca bajo nitrógeno a 60°C . Por último, el derivado de acetato de glicerol resultante se reconstituye en metanol y se analiza mediante Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS) (52).

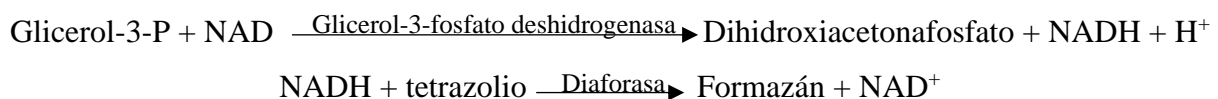
En otro orden de ideas se debe mencionar que existen diferentes métodos enzimáticos para la determinación de los TG, y que los dos pasos comunes en todos los métodos son la hidrólisis de los TG hasta glicerol y ácidos grasos por acción de la lipasa, y la fosforilación del glicerol por la enzima glicerol quinasa (54).



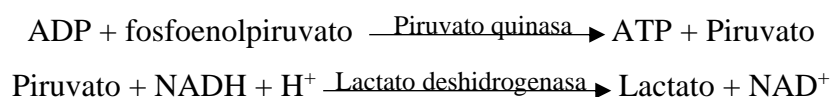
En el método más utilizado el glicerol-3-fosfato es oxidado por la acción de la enzima glicerol fosfato oxidasa hasta dihidroxiacetonafosfato y H_2O_2 , y luego el H_2O_2 se cuantifica igual como se hacía en el método enzimático de determinación de colesterol (54).



Alternativamente, el glicerol-3-fosfato puede ser medido como NADH a 340 nm, o como formazán a 500 nm, según el método elegido por el analista (54).



Otra opción, es medir el ADP resultante de la reacción catalizada por la enzima glicerol quinasa en lugar de medir el glicerol-3-fosfato (54).



Cuantificación de colesterol de HDL

El método de referencia para determinar el cHDL requiere la precipitación de las lipoproteínas que contienen apo B con heparan sulfato y MnCl_2 , pues el objetivo es cuantificar posteriormente el colesterol de las HDL aisladas por el método de Abell-Kendall. Es importante tener en consideración que en presencia de concentraciones de TG > 200 mg/dL se añade un paso previo de ultracentrifugación (52).

Antiguamente en los laboratorios clínicos la determinación de cHDL también se realizaba mediante métodos de precipitación, que incluían el uso de polianiones y cationes divalentes para separar las HDL, y métodos enzimáticos, responsables de la posterior cuantificación del colesterol. Sin embargo, en la práctica clínica actual se utilizan métodos homogéneos o directos completamente automatizados para realizar esta determinación (54).

Los métodos homogéneos se basan en el uso de dos reactivos, el primero forma un complejo estable con lipoproteínas diferentes a las HDL, mientras que el segundo libera el colesterol de las HDL para que sea medido automáticamente. El método homogéneo más común utiliza un polímero sintético junto con un polianion para bloquear las lipoproteínas no HDL, seguido de un detergente selectivo que libera el colesterol contenido en las HDL (53).

Determinación de colesterol de LDL

La medición de cLDL es un componente clave en la evaluación del riesgo de ECV y el tratamiento de dislipidemias pues es indiscutible la relación causal que existe entre las partículas de LDL y el desarrollo de aterosclerosis (51). En la práctica clínica la concentración de cLDL se suele estimar de forma indirecta, mediante la fórmula de Friedewald:

$$\text{En mg/dL: cLDL} = \text{CT} - \text{cHDL} - \text{TG}/5.$$

$$\text{En mmol/l: cLDL} = \text{CT} - \text{cHDL} - \text{TG}/2,2.$$

Este método no está exento de limitaciones derivadas de los propios principios de los que parte, así:

- Los errores pueden acumularse, pues la formula requiere 3 análisis independientes (CT, TG, y cHDL)
- La fórmula de Friedewald puede no ser fiable si la sangre no se obtiene en ayunas, por las variaciones de las concentraciones de triglicéridos.
- El resultado de la fórmula también incluye el colesterol de las IDL y de la Lp (a), las cuales son clases minoritarias de lipoproteínas que contienen una cantidad pequeña de colesterol.
- La fórmula asume que existe una proporción de colesterol vs. triglicéridos constante en las partículas VLDL. Lo anterior significa que conforme los TG aumentan la fórmula infraestima el cLDL. Por tanto, los expertos han determinado que cuando la concentración de TG es > 400 mg/dL (4,5 mmol/l), la formula no se puede utilizar.

- En pacientes con concentraciones plasmáticas de cLDL bajas (< 70 mg/dL) el uso de la fórmula está desaconsejado pues podría obtenerse un valor calculado de cLDL inferior a cero (10) (34) (51).

Algunas limitaciones de la fórmula de Friedewald pueden evitarse mediante la determinación directa de cLDL, haciendo uso de métodos enzimáticos o ultracentrifugación. Sin embargo, la determinación directa de cLDL también posee limitaciones como el sesgo sistemático, la inexactitud en pacientes con dislipemias (especialmente hipertrigliceridemia) y la variación del resultado obtenido entre ensayos de marcas diferentes (10) (51).

Se debe mencionar que la definición de cLDL calculado y cLDL directo es la misma, pues ambos corresponden a la suma del colesterol transportado por las LDL, IDL y Lp(a). Además, en la población general el cLDL calculado y el cLDL directo suelen mostrar buena concordancia (10).

En pacientes con hipertrigliceridemias conveniente añadir que a pesar de la evidencia sólida de que las terapias dirigidas a reducir el cLDL disminuye eficazmente el riesgo de sufrir ECV aterogénicas, muchas personas con concentración normal o incluso baja de cLDL experimentan eventos relacionados con la aterosclerosis. Lo anterior indica la existencia de un riesgo residual, y para evitarlo se propone el control de los niveles de no-HDLc y apo B (55).

Determinación de colesterol no HDL

En individuos diabéticos, obesos, con sobrepeso o con hipertrigliceridemia la medida de cLDL puede no ser adecuada para valorar el riesgo aterogénico, porque no mide el colesterol transportado por las lipoproteínas ricas en triglicéridos ni sus remanentes. En estos casos es más recomendable utilizar la magnitud no-HDLc (34):

$$\text{no-HDLc} = \text{CT} - \text{cHDL}$$

La medida de no-HDLc es un parámetro lipídico que refleja el colesterol transportado por todas las lipoproteínas aterogénicas, que son: LDL, VLDL, IDL y Lp (a). Adicionalmente, fuera del estado de ayuno el no-HDLc incluye el colesterol contenido en los QM y sus partículas remanentes (55).

En la actualidad se considera que para la estimación del riesgo cardiovascular la determinación de no-HDLc fuera del estado de ayuno puede ser más relevante que su determinación en ayuno, ya que en la vida real el estado postprandial es predominante. No obstante, también se ha visto que el incremento postprandial en TG generalmente se traduce en cambios no significativos para el cálculo de no-HDLc (55).

La guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias afirma que el valor objetivo de no-HDLc es 30 mg/dL (0,8 mmol/l) superior al correspondiente valor objetivo de cLDL (10). Esta suposición se basa en el hecho de que la concentración "óptima" de colesterol remanente asociada con el valor deseable de TG en ayunas (<150 mg/dL) es de 30 mg/dL, según la fórmula de Friedewald que asume la existencia de una proporción constante de colesterol vs. triglicéridos en las partículas de VLDL (55).

Determinación de colesterol remanente

El colesterol remanente corresponde a todo el colesterol que no se encuentra en LDL ni HDL, pero si en las lipoproteínas ricas en triglicéridos: VLDL, IDL y fuera del estado de ayuno los QM y sus remanentes. El colesterol remanente suele ser calculado como:

$$\text{Colesterol remanente} = \text{CT} - \text{cHDL} - \text{cLDL}$$

Sin embargo, es importante destacar que actualmente es posible realizar ensayos directos para detectar el colesterol remanente con los autoanalizadores hospitalarios estándar, y que existe una alta correlación entre la concentración directa y la calculada (51).

Análisis de lipoproteínas

Debido a que las lipoproteínas comparten componentes comunes (lípidos y apolipoproteínas), el problema central en su análisis es la separación entre las diferentes clases. Existen muchos métodos que permiten la separación entre las lipoproteínas, sin embargo, algunos de ellos necesitan de equipos especiales que dificultan su uso en la práctica clínica (53).

Ultracentrifugación con gradiente de densidad

Es la técnica de referencia para la separación y cuantificación de lipoproteínas plasmáticas. Durante la centrifugación se crea un gradiente discontinuo de densidad que permite que las lipoproteínas se separen en capas de acuerdo a sus densidades, pudiéndose determinar también la concentración de los lípidos de cada una de ellas. No obstante, su principal limitación es que es una técnica laboriosa y costosa no recomendada para laboratorios con gran volumen de muestras (34).

Cromatografía líquida de alta resolución en gel (GP-HPLC)

Permite la separación de las lipoproteínas basándose en el diámetro de las partículas, ya que las de pequeño tamaño presentan tiempos de elución más prolongados que las grandes. Esta técnica permite fraccionar las lipoproteínas según su tamaño, pero requiere la combinación con métodos enzimáticos para la cuantificación de los lípidos (34).

Electroforesis

En el pasado la electroforesis fue muy utilizada en los laboratorios clínicos, sin embargo, en los últimos años su uso en la práctica clínica rutinaria ha disminuido (53). El lipidograma consiste en la separación electroforética de las lipoproteínas en gel de agarosa (soporte más común), mediante el empleo de un colorante de lípidos para su revelado (26).

En este tipo de estudio los QM permanecen en el origen, las HDL son las que presentan mayor migración, las LDL la menor migración y las VLDL poseen una migración intermedia entre las HDL y las LDL. Las lipoproteínas separadas electroforéticamente han sido nombradas de acuerdo a su movilidad, así las HDL son α -lipoproteínas, las LDL son β -lipoproteínas y las VLDL son pre- β lipoproteínas (53).

Los niveles de las lipoproteínas han sido expresados en porcentaje según la tinción de las α -, β - y pre- β lipoproteínas. No obstante, este enfoque no ha sido exitoso, por la falta de resolución entre las bandas β y pre- β , la presencia de lipoproteínas menores o inusuales, y las diferencias en la intensidad de tinción (53).

Análisis de la movilidad iónica

Se basa en el principio de que las lipoproteínas se comportan de forma diferente según el tamaño cuando son transportadas por un flujo laminar de aire sometido a un campo eléctrico. Esta técnica permite separar las lipoproteínas, determinar el tamaño y cuantificarlas por subfracciones. Sin embargo, es poco apta para el uso clínico pues requerir una importante infraestructura técnica y además la variabilidad de resultados entre laboratorios es elevada (34).

Resonancia magnética nuclear (RMN)

El test Liposcale[®] es un nuevo método diagnóstico basado en RMN bidimensional desarrollado en España que distribuye las lipoproteínas en tres fracciones (VLDL, LDL y HDL), y a su vez divide cada fracción principal en tres subfracciones (grande, mediana y pequeña) con el objetivo de dar información acerca del número, composición y tamaño de cada una de ellas. No obstante, el costo de Liposcale[®] es superior al de los parámetros estándar por lo que su uso solo se recomienda para un cierto grupo de pacientes (26) (34).

Análisis de apoproteínas

Cuantificación de apo B

La medición de apo B se realiza por métodos inmunturbidimétricos e inmunonefelométricos (54). En pacientes con hipertrigliceridemia, obesidad o diabetes la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS)

declararon que la determinación de apo B puede preferirse para determinar el riesgo de ECV en lugar del cálculo de no-HDLc (55).

La apo B es la proteína estructural de todas las lipoproteínas no HDL y existe como 2 isoformas. La isoforma apo B100, sintetizada en hepatocitos y encontrada en VLDL, IDL, LDL y Lp (a); y la isoforma truncada apo B48, sintetizada en intestino y encontrada en QM y sus remanentes. Por tanto, cada lipoproteína aterogénica posee una molécula apo B (55).

La concentración de apo B es una medida directa del número total de lipoproteínas aterogénicas que causan ECV (55). Sin embargo, como hay pocas partículas apo B48 (incluso en muestras postprandiales) y la concentración de apo B100 se corresponde en su mayoría con la contenida en las LDL, la medida de apo B se considera en realidad una estimación del número de partículas de LDL (34) (56).

El número de partículas de LDL (p-LDL) está más fuertemente relacionado con el desarrollo de ECV que el cLDL, pues la determinación de cLDL no siempre se corresponde con las p-LDL ya que el contenido de colesterol en las partículas es variable. Así, las LDL pequeñas y densas contienen menos colesterol que las LDL grandes y ligeras (56).

Lo anterior indica que ciertos pacientes pueden poseer valores altos de apo B sin presentar alteradas las concentraciones de cLDL (55). Adicionalmente, hay que tener en cuenta que si bien la determinación de apo B se asocia al número de partículas aterógenas, no aporta información sobre el tipo de partícula, su tamaño, ni sobre la distribución de las lipoproteínas en las que se encuentra (34).

Cuantificación de apo AI

La medición de apo AI se realiza por métodos inmunturbidimétricos e inmunonefelométricos (54). Esta apolipoproteína es la más importante de las HDL y proporciona una buena estimación de la concentración de HDL (57). A pesar de ello se debe tener en cuenta que cada HDL puede contener entre 1 a 5 moléculas de apo AI, por lo que su medición no puede considerarse equivalente a la cantidad de lipoproteínas HDL (34).

Análisis de Lp (a)

Actualmente se dispone de varios métodos para la determinación de la Lp (a), entre los cuales destacan la técnica ELISA (del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) no competitiva, los inmunoensayos de látex, los ensayos inmunonefelométricos, los ensayos inmunturbidimétricos y de fluorescencia (45).

El principal problema en la determinación de la Lp (a) es la diversidad de valores obtenidos entre diferentes laboratorios, y esto se debe a la alta variabilidad estructural que puede presentar la apolipoproteína (a) pues le otorga a la lipoproteína una elevada heterogeneidad de tamaño que suele afectar su cuantificación (26).

La determinación de Lp (a) permite identificar un riesgo adicional que no se detecta por el sistema SCORE; por esto en personas que están entre un riesgo moderado y alto de sufrir ECV su determinación permite una correcta reclasificación. Además, la concentración plasmática de Lp (a) depende en gran medida de la genética, por lo que es un valor estable en el tiempo, y basta con su cuantificación una vez en la vida del individuo (10) (57).

3.2.5 VALORES OBJETIVOS DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS

Las guías de tratamiento para disminuir los lípidos y el riesgo de ECV diseñadas por el *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III)* recomiendan un perfil de lipoproteínas completo (CT, TG, cLDL y cHDL) como análisis inicial para evaluar el colesterol en sangre. Estos ensayos deberían realizarse en adultos de 20 años o más, y repetirse al menos una vez cada 5 años (53).

Los valores de CT deseados en la población general son < 200 mg/dL, en cambio niveles de CT entre 200 y 239 mg/dL se consideran moderadamente altos, y niveles ≥ 240 mg/dL son altos (53). Adicionalmente mencionar que paciente con CT > 290 mg/dL tienen un riesgo muy alto de sufrir ECV y deben recibir atención especial (57).

En el caso de los TG, los niveles plasmáticos normales en ayunas están definidos por las guías clínicas actuales como < 150 mg/dL ($< 1,69$ mmol/l), mientras que los niveles elevados presentan varias clasificaciones (**Tabla 5**). El incremento de los TG puede deberse al aumento en su producción, la disminución en su lipólisis y/o la reducción del aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (35).

| mg/dL | mmol/l | |
|---------|-----------|---------------------|
| < 150 | <1,69 | Normal |
| 150-199 | 1,69-2,25 | Moderadamente altos |
| 200-250 | 2,26-2,83 | Altos |
| >500 | >5,65 | Muy altos |

Tabla 5. Clasificación de los valores de Triglicéridos (35).

Por otro lado, los valores deseables de cLDL, no-HDLc y apo B se definen en base del nivel de riesgo que posee el paciente de sufrir un evento cardiovascular, en otras palabras, los factores de riesgos son capaces de modificar los valores objetivos de los parámetros mencionados con anterioridad (**Tabla 6**) (53) (55).

| Riesgo SCORE | Valores objetivos primarios | | Valores objetivos secundarios | | | |
|-----------------|-----------------------------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|
| | cLDL | | no-HDLc | | apo B | |
| | mg/dL | mmol/l | mg/dL | mmol/l | mg/dL | mmol/l |
| Muy alto | < 55 | < 1,4 | < 85 | < 2,2 | < 0,65 | < 65 |
| Alto | < 70 | < 1,8 | < 100 | < 2,6 | < 0,80 | < 80 |
| Moderado | < 100 | < 2,6 | < 130 | < 3,3 | < 1,00 | < 100 |
| Bajo | < 115 | < 3,0 | | | | |

Tabla 6. Valores objetivos primarios y secundarios de las terapias preventivas según el riesgo de mortalidad cardiovascular evaluado con el sistema SCORE (55).

Apo B: apoproteína B; cLDL: colesterol de LDL; no-HDLc: colesterol no HDL; SCORE: *Systematic Coronary Risk Estimation*.

Finalmente cabe mencionar que las concentraciones deseadas de cHDL están entre 40-60 mg/dL, pues valores demasiado bajos o excesivamente elevados se han asociado con el desarrollo de ECV; además la determinación de concentraciones de Lp (a) extremadamente altas > 180 mg/dL (> 430 mmol/l) se relacionan con riesgo cardiovascular adicional (10) (58).

4. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es evaluar el perfil lipídico solicitado desde Atención Primaria del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con la finalidad de valorar el riesgo de desarrollar ECV en la población de estudio. Para la realización de este objetivo se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Analizar la distribución de los marcadores lipídicos en la población estudiada y en función de la edad y sexo.
2. Evaluar las diferencias entre las concentraciones estimadas cLDL y no-HDLc en función de las concentraciones de triglicéridos.
3. Contrastar la validez de sumar 30 mg/dL al valor de cLDL para la estimación de no-HDLc en la población estudiada.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron a través del Sistema Informático de Laboratorio (SIL), todas las analíticas solicitadas desde Atención Primaria a las que se les estudió el perfil lipídico durante los meses de septiembre, octubre y noviembre de 2019 y que fueron analizadas en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

5.1 RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Todas las muestras para el estudio fueron obtenidas mediante punción venosa antecubital tras 12 horas de ayuno y un período de reposo de 20 minutos. La extracción se llevó a cabo por personal de enfermería cualificado.

Tras la extracción, la sangre se recogió en tubos de vacío vacutainer (*Becton Dickinson and Company*, Nueva Jersey, E.E.U.U.) con diferentes aditivos; nuestros analitos de interés se analizaron a partir de muestras de suero (tubo seco con silicona).

Las muestras de suero, tras la retracción del coágulo de fibrina, fueron centrifugadas a 3500 revoluciones por minuto durante 10 minutos en una centrifuga Kubota 5900 (Kubota Corporation, Osaka, Japón) a 4°C. Inmediatamente después de la centrifugación se realizaron las determinaciones bioquímicas.

5.2 DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

Las determinaciones de CT, TG y cHDL se realizaron en el analizador Cobas 8000 módulo c 701/702 de la marca Hitachi con reactivos de la casa Roche. Se trata de un analizador multicanal totalmente automatizado y controlado por ordenador, diseñado para el análisis de ensayos químicos de rutina, inmunoensayos y terapéuticos. En cambio, las determinaciones de los valores de cLDL y no-HDLc son cálculos obtenidos de la aplicación de fórmulas matemáticas.

5.2.1 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL TOTAL

La obtención de concentraciones de CT en suero humano se realiza mediante prueba in vitro basada en un test enzimático colorimétrico. El fundamento de este test consiste en la transformación enzimática del CT junto con la consiguiente liberación del H₂O₂, compuesto que permite la formación de un complejo coloreado que será medido espectrofotométricamente.

Principio del test:

En este método los ésteres de colesterol se desdoblan por la acción de la enzima colesterol esterasa a colesterol libre y ácidos grasos. Paso siguiente, la enzima colesterol oxidasa cataliza la oxidación del colesterol libre a colest-4-en-3-ona y H₂O₂. Por último, en presencia de peroxidasa, el H₂O₂ formado produce la unión oxidativa del fenol y la 4-aminofenazona para formar un colorante rojo de quinona-imina (59).

La intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol que se determina midiendo el aumento de la absorbancia a longitudes de onda de 700/505 nm, utilizándose como longitud de onda principal 505 nm y como longitud de onda secundaria 700 nm para eliminar el ruido de fondo (59).

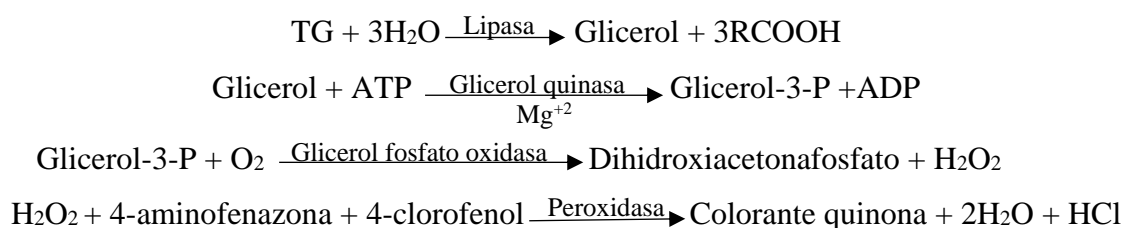
5.2.2 DETERMINACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS

La determinación cuantitativa de TG en suero humano se realiza mediante prueba in vitro basada en un test enzimático colorimétrico cuyo fundamento consiste en la transformación enzimática de los TG y la posterior medición fotométrica de un complejo coloreado.

Principio del test:

El presente método se basa en el trabajo de Wahlefeld empleando una lipasa lipoproteica obtenida de microorganismos para hidrolizar completa y rápidamente los TG a glicerol y ácidos grasos libres. Paso siguiente el glicerol es fosforilado por la enzima glicerol quinasa transformándose en glicerol-3-fosfato, compuesto que será oxidado por la enzima glicerol fosfato oxidasa hasta dihidroxiacetonafosfato y H₂O₂ (60).

Por último, el H₂O₂ formado reacciona bajo la acción catalítica de la peroxidasa con la 4-aminofenazona y 4-clorofenol para formar un colorante rojo en una reacción de punto final según Trinder. La intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de TG y puede medirse fotométricamente a longitudes de onda de 700/505 nm, utilizándose como longitud de onda principal 505 nm y como longitud de onda secundaria 700 nm para eliminar el ruido de fondo (60).



5.2.3 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL DE HDL

Se dispone de diversos métodos para determinar el cHDL, incluyendo la ultracentrifugación, la electroforesis y la cromatografía líquida de alta presión (CLAP), que están basados tanto en la precipitación como en la determinación directa.

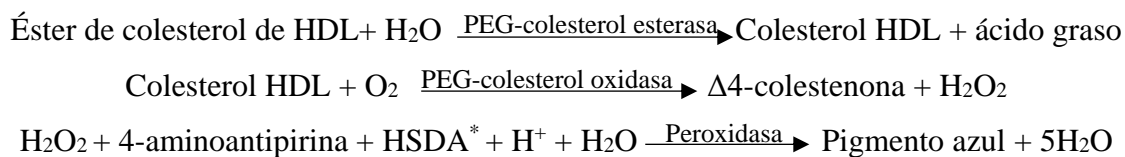
El método automatizado destinado a la determinación directa del cHDL en suero humano se realiza mediante prueba in vitro basada en un test enzimático colorimétrico homogéneo, en el cual se utilizan enzimas modificadas por polietilenglicol (PEG) y sulfato de dextrano con el fin de medir fotométricamente un complejo coloreado cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de cHDL.

Principio del test:

En este método el principal objetivo es evitar la acción de las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa sobre lipoproteínas diferentes a las HDL. Lo mencionado con anterioridad se logra bloqueando a las lipoproteínas LDL, VLDL y QM, y para ello se utiliza sulfato de dextrano en presencia de iones de magnesio para formar complejos hidrosolubles con dichas lipoproteínas (53) (61).

Adicionalmente, para asegurar que el objetivo se cumpla se modifican las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa con PEG, lo cual permite que adquieran una actividad catalítica mayor sobre las lipoproteínas HDL. De esta manera la enzima PEG-colesterol esterasa provoca el desdoblamiento de los ésteres de colesterol de HDL hasta colesterol HDL y ácidos grasos (61).

Acto seguido, el colesterol HDL en presencia de oxígeno es oxidado por la enzima PEG-colesterol oxidasa hasta $\Delta 4$ -colestenona y H_2O_2 . Finalmente, bajo la acción catalítica de la peroxidasa, el H_2O_2 formado reacciona con 4-aminoantipirina y HSDA para formar un colorante purpúreo azul que será medido fotométricamente a longitudes de onda de 700/600 nm, utilizándose como longitud de onda principal 600 nm y como longitud de onda secundaria 700 nm para eliminar el ruido de fondo (61).



HSDA*: N-(2-hidroxi-3-sulfopropilo)-3,5-dimetoxianilina sódica.

5.2.4 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL DE LDL

Este parámetro lipídico se calcula de forma indirecta en el laboratorio utilizando los valores de CT, TG y cHDL mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald:

$$\text{En mg/dL: cLDL} = \text{CT} - \text{cHDL} - \text{TG}/5.$$

$$\text{En mmol/l: cLDL} = \text{CT} - \text{cHDL} - \text{TG}/2,2.$$

5.2.5 DETERMINACIÓN DE COLESTEROL NO HDL

Esta magnitud se calcula de forma indirecta restando a la concentración de CT la concentración de cHDL.

$$\text{no-HDLc} = \text{CT} - \text{cHDL}$$

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

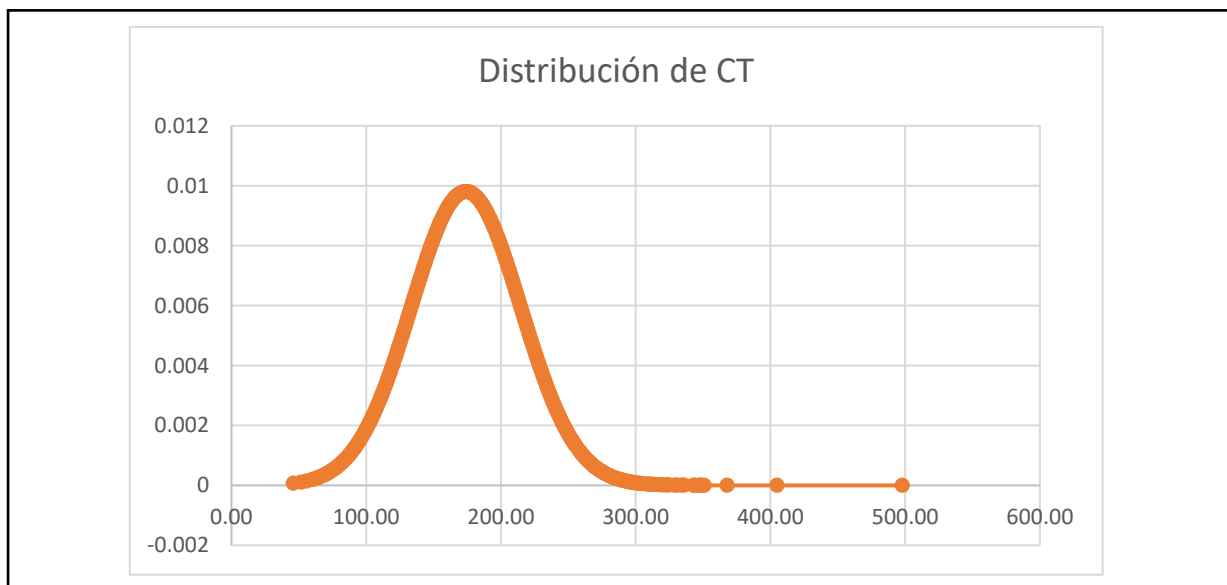
Los datos recogidos del SIL, se analizaron con el programa SPSS IBM v24 (*Statistical Package for Social Sciences*). A continuación se utilizaron pruebas gráficas para analizar si las variables se ajustaban a una distribución normal, paso siguiente se confirmaron los hallazgos al aplicar la prueba analítica de Kolmogorov-Smirnov. Debido a la no normalidad de las variables estudiadas, los resultados de estos se expresaron como mediana y rango intercuartil.

Paso siguiente se realizó un análisis descriptivo de las concentraciones de CT, TG y cHDL y su distribución según sexo y edad, y adicionalmente se compararon mediante regresión lineal las concentraciones calculadas de cLDL y no-HDLc para cada paciente según los niveles de triglicéridos 1-50 mg/dL, 51-100 mg/dL, 101-150 mg/dL, 151-200 mg/dL, 201-250 mg/dL, 251-300 mg/dL, 301-350 mg/dL y 351-400 mg/dL.

6. RESULTADOS

Durante el periodo de septiembre, octubre y noviembre del año 2019 se tomaron muestras de 11.393 pacientes a quienes mediante un análisis de sangre se les determinaron los niveles de CT, TG y cHDL en suero; posteriormente con estos datos se calcularon las concentraciones de cLDL y no-HDLc. Una vez recolectados todos los datos, se procedió a realizar el análisis estadístico. Para ello, se inició evaluando la forma en la que se distribuyen dichos datos.

Al analizar la frecuencia de las concentraciones de CT, TG y cHDL se evidencia que las mismas se concentran en mayor cantidad hacia el lado izquierdo de la gráfica describiendo así una distribución asimétrica positiva para estos datos (**Figura 5**), mostrando con ello que la media, la mediana y la moda de los datos no coinciden. Lo anterior indica que el CT, TG y cHDL no se comportan como una distribución normal, comportamiento que es posible extender a las variables cLDL y no-HDLc ya que sus valores son calculados a partir de las variables anteriormente analizadas.



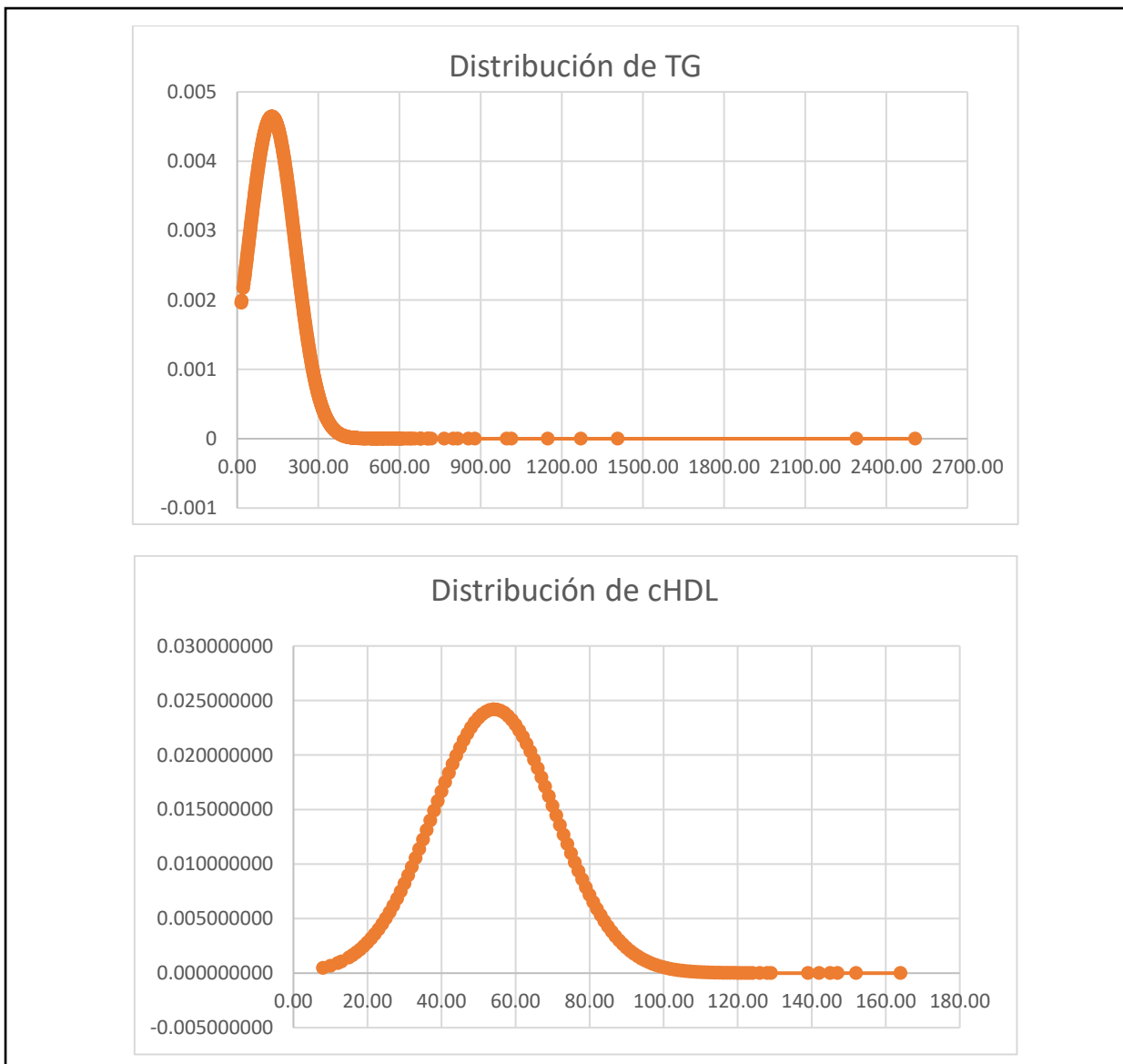


Figura 5: Distribución de CT, TG y cHDL según análisis gráficos basados en la frecuencia.
 cHDL: colesterol de HDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

Para confirmar los resultados obtenidos de las pruebas gráficas se aplicó la Prueba Kolmogorov-Smirnov a cada una de las variables, obteniéndose como resultado el rechazo de la hipótesis nula para todas las variables, lo que significa que ninguna de las variables analizadas se ajusta a una distribución normal. Por tal motivo, los resultados se expresaron como mediana y rango intercuartil.

Resultados Globales

La **Tabla 7** muestra los resultados extraídos al realizar el análisis descriptivo de las concentraciones de CT, TG y cHDL en las 11.393 analíticas de Atención Primaria obtenidas durante el periodo de estudio. Los resultados de cada uno de los parámetros estudiados están expresados como mediana [rango intercuartil].

| VARIABLE | MUESTRA N = 11393 |
|--------------|----------------------|
| Edad (años) | 57 [44-69] |
| CT (mg/dL) | 173 [146-200] |
| TG (mg/dL) | 108 [77-155] |
| cHDL (mg/dL) | 52 [42-64] |

Tabla 7. Descriptivo global de los parámetros edad, CT, TG y cHDL en la población objeto del estudio. cHDL: colesterol de HDL; CT: colesterol total; N:tamaño de la población; TG: triglicéridos.

Al observar la **Tabla 7**, se puede notar que el parámetro edad de los pacientes de la muestra tuvo una mediana de 57 años con un rango intercuartílico entre los 44 y 69 años, lo que significa que el 50% de los pacientes de la muestra son mayores de 57 años y que el 50% central de los pacientes atendidos tenían edades comprendidas entre 44 y 69 años.

Además si consideramos que dentro de la población general los valores no patológicos de CT, TG y cHDL son < 200 mg/dL, < 150 mg/dL, y entre 40-60 mg/dL respectivamente, podemos decir que en la población objeto de estudio predomina el hallazgo de valores no patológicos. Así, el 74,6% de la población presenta valores de CT < 200 mg/dL, el 72,9% de los sujetos presentan valores de TG < 150 mg/dL, y el 50,8% de la población presenta valores de cHDL entre 40-60 mg/dL. Los resultados se muestran en la **Tabla 8**.

| VARIABLE | Valores no patológicos | | Valores patológicos | |
|--------------|------------------------|------|---------------------|------|
| | N | (%) | N | (%) |
| CT (mg/dL) | 8.498 | 74,6 | 2.893 | 25,4 |
| TG (mg/dL) | 8.307 | 72,9 | 3.086 | 27,1 |
| cHDL (mg/dL) | 5.789 | 50,8 | 5.604 | 49,2 |

Tabla 8. Frecuencia de los valores no patológicos y patológicos de CT, TG y cHDL en la población objeto del estudio.

cHDL: colesterol de HDL; CT: colesterol total; N: tamaño de la población; TG: triglicéridos.

Resultados por sexo

De las 11.393 analíticas seleccionadas, 6.021 (52,8%) eran de mujeres y 5.372 (47,2 %) de hombres. En la **Tabla 9** se muestran los resultados como mediana [rango intercuartil] de las variables de interés según el sexo.

| VARIABLE | MUJERES N = 6021 | HOMBRES N = 5372 |
|--------------|---------------------|---------------------|
| Edad (años) | 56 [43-69] | 58 [45-70] |
| CT (mg/dL) | 181 [156-207] | 162 [135-191] |
| TG (mg/dL) | 102 [74-144] | 117 [82-168] |
| cHDL (mg/dL) | 58 [48-69] | 46 [38-56] |

Tabla 9. Descriptivo por sexo de los parámetros edad, CT, TG y cHDL en la población objeto del estudio. cHDL: colesterol de HDL; CT: colesterol total; N:tamaño de la población; TG: triglicéridos.

Al observar la **Tabla 9**, se puede notar que el 50% de las mujeres de la muestra son mayores de 56 años y, que el 50% central de ellas tenían edades comprendidas entre 43 y 69 años. Por otro lado, se observa que en la población masculina el 50% de los hombres de la muestra son mayores de 58 años y que el 50% central de ellos tenían edades comprendidas entre 45 y 70 años.

En la **Tabla 10** se observa que dentro de la población objeto de estudio el 68,6% de las mujeres y el 81,3% de los hombres presentan valores no patológicos para el CT, sin embargo, estos porcentajes se invierten en el caso de los TG ya que para este parámetro el 77,5% de las mujeres presentan valores no patológicos, mientras que en el caso de los hombres el porcentaje es de 67,8%. Por otra parte, el 47,5% de las mujeres y el 54,6% de los hombres presentaron valores no patológicos de cHDL.

| VARIABLE | MUJERES | | HOMBRES | |
|--------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | Valores no patológicos N (%) | Valores patológicos N (%) | Valores no patológicos N (%) | Valores patológicos N (%) |
| CT (mg/dL) | 4.133 (68,6) | 1.888(31,4) | 4.365 (81,3) | 1.005 (18,7) |
| TG (mg/dL) | 4.665 (77,5) | 1.356 (22,5) | 3.642 (67,8) | 1.730 (32,2) |
| cHDL (mg/dL) | 2.857 (47,5) | 3.164 (52,5) | 2.932 (54,6) | 2.440 (45,4) |

Tabla 10. Frecuencia por sexo de los valores no patológicos y patológicos de CT, TG y cHDL en la población objeto del estudio.

cHDL: colesterol de HDL; CT: colesterol total; N:tamaño de la población; TG: triglicéridos.

Resultados por edad

Se realizó un análisis descriptivo de las concentraciones de CT, TG y cHDL según la edad y para ello se utilizaron los siguientes rangos de edades: 0-10 años, 11-20 años, 21-30 años, 31-40 años, 41-50 años, 51-60 años, 61-70 años, 71-80 años y > 80 años (**Tabla 11**).

| RANGO DE EDADES (años) | CT | TG | cHDL |
|------------------------|---------------|-----------------|---------------|
| 0 – 10 | 158 [139-178] | 71[51-99,75] | 54 [45,25-63] |
| 11 – 20 | 149 [131-171] | 81 [58-112] | 52 [44-61] |
| 21 – 30 | 164 [146-187] | 85 [62-124] | 57 [47-68] |
| 31 – 40 | 176 [154-198] | 87 [63-141] | 56 [46-68] |
| 41 – 50 | 183 [160-209] | 105 [73-156] | 53 [43-65] |
| 51 – 60 | 185 [157-211] | 117 [83,75-167] | 52 [42-64] |
| 61 - 70 | 174 [145-203] | 120 [87-164] | 52 [42-64] |
| 71 - 80 | 161[134-187] | 118 [89-163] | 49 [40-61] |
| > 80 | 158 [133-184] | 112 [84-150,25] | 49 [40-58] |

Tabla 11. Descriptivo por edad de la concentración de CT, TG y cHDL en la población objeto del estudio.

cHDL: colesterol de HDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

En la **Tabla 12** se observa que en todos los rangos de edades de la población objeto de estudio, la mayoría de los pacientes poseen concentraciones de CT y TG no patológicos. En cambio, el comportamiento de la población de estudio cambia al evaluar las concentraciones de

cHDL, ya que para este parámetro la mayoría de los pacientes que presentan valores no patológicos se encuentran en los rangos de edades de los extremos, específicamente en los rangos de 0-10 años, 11-20 años, 61-70 años, 71-80 años y > 80 años.

| RANGO DE EDADES (años) | CT | | TG | | cHDL | |
|------------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|-------------|
| | VNP | VP | VNP | VP | VNP | VP |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| 0 – 10 | 211 (90,9) | 21 (9,1) | 207 (89,2) | 25 (10,8) | 127 (54,7) | 105 (45,3) |
| 11 – 20 | 508 (93,4) | 36 (6,6) | 486 (89,3) | 58 (10,7) | 351 (64,5) | 193 (35,5) |
| 21 – 30 | 429 (86,0) | 70 (14,0) | 414 (83,0) | 85 (17,0) | 243 (48,7) | 256 (51,3) |
| 31 – 40 | 752 (75,6) | 243 (24,4) | 798 (80,2) | 197 (19,8) | 474 (47,6) | 521(52,4) |
| 41 – 50 | 1.235 (66,7) | 615 (33,2) | 1.339 (72,3) | 512 (27,7) | 903 (48,8) | 948 (51,2) |
| 51 – 60 | 1.577 (64,7) | 860 (35,3) | 1.672 (68,6) | 766 (31,4) | 1.188 (48,7) | 1.250(51,3) |
| 61 - 70 | 1.593 (72,5) | 604 (27,5) | 1.508 (68,6) | 689 (31,4) | 1.110 (50,5) | 1.087(49,5) |
| 71 - 80 | 1.376 (82,5) | 292 (17,5) | 1.160 (69,5) | 508 (30,5) | 843 (50,5) | 825 (49,5) |
| > 80 | 811 (84,3) | 151 (15,7) | 718 (74,6) | 244 (25,4) | 548 (57,0) | 414 (43,0) |

Tabla 12. Frecuencia por edad de los valores no patológicos y patológicos de CT, TG y cHDL en la población objeto del estudio.

cHDL: colesterol de HDL; CT: colesterol total; N:tamaño de la población; TG: triglicéridos; VNP: valores no patológicos; VP: valores patológicos.

Resultados de regresión lineal

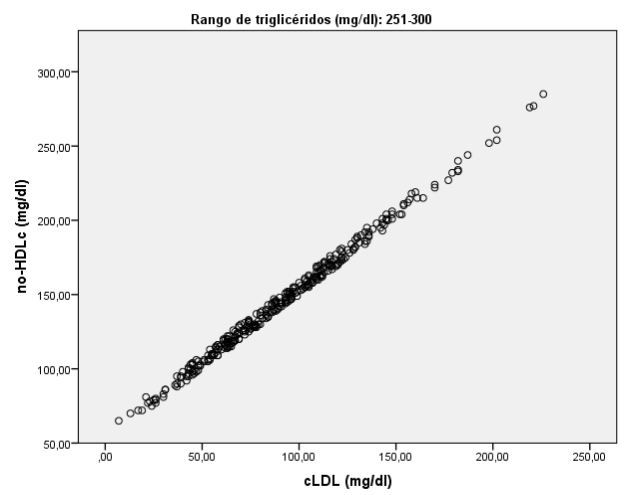
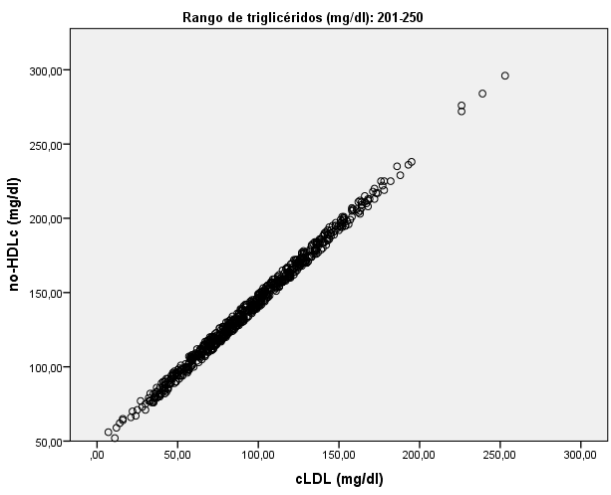
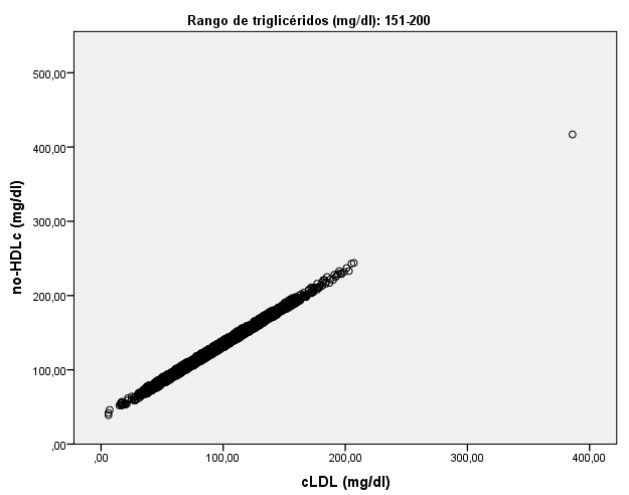
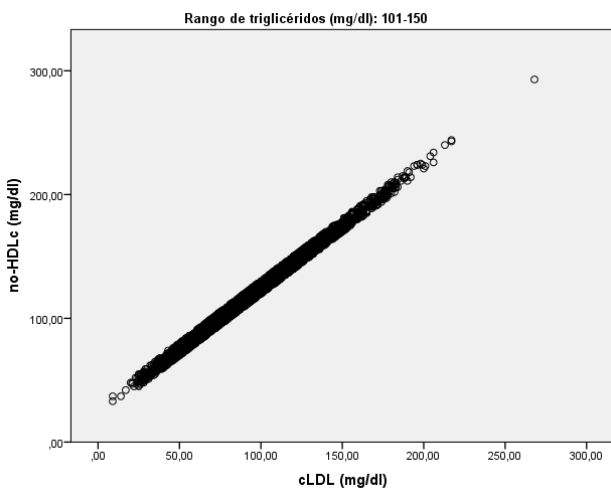
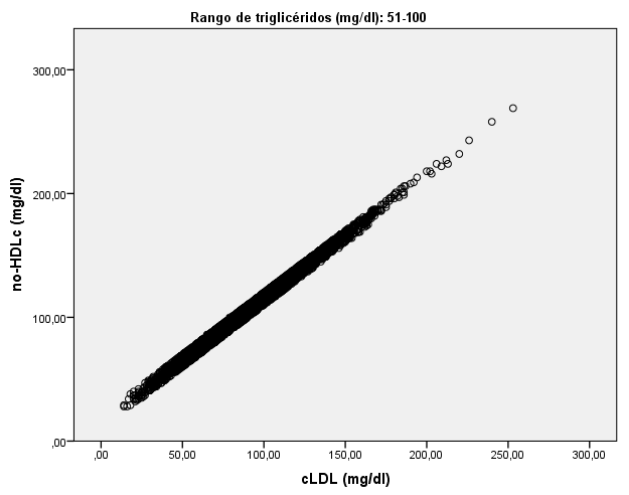
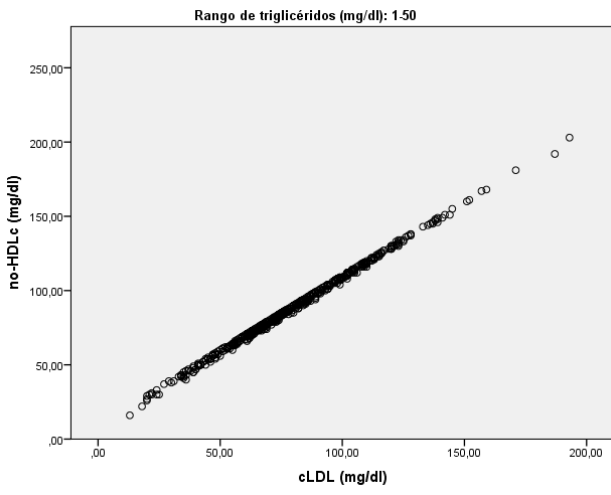
En la **Tabla 13** se muestran las características de la población y el porcentaje de pacientes según los siguientes rangos de concentraciones de triglicéridos: 1-50 mg/dL, 51-100 mg/dL, 101-150 mg/dL, 151-200 mg/dL, 201-250 mg/dL, 251-300 mg/dL, 301-350 mg/dL, 351-400 mg/dL y > 400 mg/dL. De esta manera se observó que la mayoría de los pacientes presentan niveles de triglicéridos de 51 a 150 mg/dL.

| N | 11.393 | |
|-------------------------|------------|---------|
| Edad (años) | 57 ± 19,26 | |
| [Triglicéridos] (mg/dL) | N | (%) |
| 0 – 50 | 558 | (4,9%) |
| 51 – 100 | 4455 | (39,1%) |
| 101 – 150 | 3351 | (29,4%) |
| 151 – 200 | 1583 | (13,9%) |
| 201 – 250 | 708 | (6,2%) |
| 251 – 300 | 327 | (2,9%) |
| 301 – 350 | 164 | (1,4%) |
| 351 – 400 | 103 | (0,9%) |
| > 400 | 144 | (1,3%) |

Tabla 13. Características de la población objeto del estudio.

N: tamaño de la población.

Acto seguido se evaluó la relación lineal entre las concentraciones calculadas de no-HDLc y cLDL en cada uno de los paciente para los niveles de triglicéridos 1-50 mg/dL, 51-100 mg/dL, 101-150 mg/dL, 151-200 mg/dL, 201-250 mg/dL, 251-300 mg/dL, 301-350 mg/dL y 351-400 mg/dL. Como resultado se comprobó la existencia de una relación lineal entre dichos parámetros (**Figura 6**).



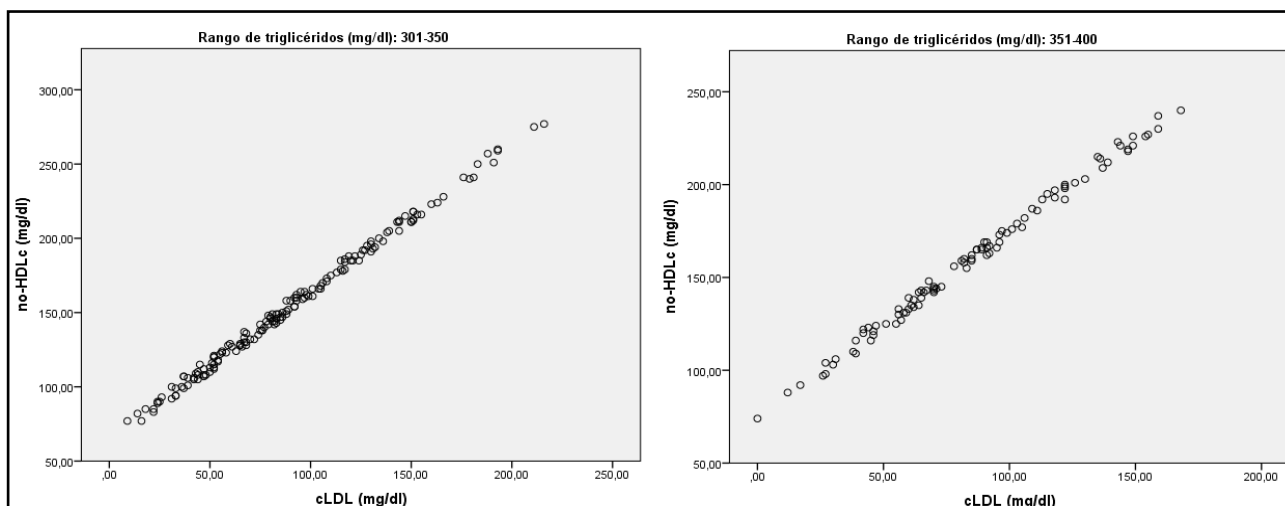


Figura 6. Regresión lineal de las concentraciones de cLDL y no-HDLc calculados según la concentración de triglicéridos.

Adicionalmente en la **Tabla 14** se presenta un resumen de los resultados de la regresión lineal, en donde se evidencia que en todos los casos la pendiente se aproxima a 1, y que además la ordenada en el origen variaba según la concentración de triglicéridos desde 7,893 mg/dL hasta 74,635 mg/dL.

| Triglicéridos (mg/dL) | Pendiente (0,95 CI) | Ordenada en el origen (0,95 CI) |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 0 – 50 | 1,010 (1,006 - 1,013) | 7,893 (7,579 - 8,207) |
| 51 – 100 | 1,010 (1,007 - 1,013) | 14,369 (14,113 - 14,625) |
| 101 – 150 | 1,002 (0,999 - 1,004) | 24,384 (24,083 - 24,684) |
| 151 – 200 | 0,994 (0,990 - 0,998) | 35,151 (34,733 - 35,569) |
| 201 – 250 | 0,999 (0,994 - 1,005) | 44,742 (44,159 - 45,324) |
| 251 – 300 | 1,002 (0,994 - 1,010) | 54,254 (53,462 - 55,046) |
| 301 – 350 | 0,996 (0,986 - 1,006) | 64,673 (63,665 - 65,682) |
| 351 – 400 | 1,004 (0,989 - 1,019) | 74,635 (73,219 - 76,051) |

Tabla 14. Resultados de la comparación de las concentraciones calculadas de cLDL y no-HDLc según la concentración de triglicéridos.

CI: intervalo de confianza.

7. DISCUSIÓN

La determinación de las concentraciones de CT, TG y cHDL junto con el cálculo de cLDL y no-HDLc son de interés para el control de las ECV. Para ello es necesario realizar un correcto análisis del perfil lipídico con el objeto de conocer el nivel de riesgo que existe de desarrollar una patología cardiovascular. La clasificación de cada paciente según el riesgo de ECV total influye en el tratamiento higiénico-dietético y/o farmacológico y en última instancia en su morbi/mortalidad.

En los resultados del presente estudio se observa que de manera global el 74,6%, el 72,9% y el 50,8% de los pacientes presentan valores no patológicos de CT, TG y cHDL respectivamente. Estos resultados corresponden a la población general estudiada sin considerar factores tales como sexo y edad.

La edad mayoritaria de los pacientes del presente estudio está entre los 44-69 años, siendo esta franja de edad donde se encuentran las mayores concentraciones de CT y TG.

Teniendo en cuenta el factor sexo, las mujeres presentan una mayor proporción de valores patológicos de CT, mientras que los hombres lo tienen de TG.

Por otra parte, la población objeto del presente estudio corresponde a pacientes de Atención Primaria que acuden a consulta por diferentes procesos no necesariamente relacionados con problemas cardiovasculares. Debido a ello los resultados en pruebas del perfil lipídico, en su mayoría, se pueden considerar no patológicos.

Algunas guías clínicas sobre el tratamiento de las dislipemias afirman que los valores objetivos de no-HDLc se pueden calcular sumando 30 mg/dL a los valores de cLDL. Según los resultados del presente estudio, las diferencias entre cLDL y no-HDLc varían en el amplio rango que va de 7,893 mg/dL a 74,635 mg/dL. Por tanto, este principio solo se cumpliría en el caso particular de pacientes con concentraciones de triglicéridos en suero entre 150-200 mg/dL.

Cabe resaltar que el factor que influye en esta gran variación es la concentración de triglicéridos del paciente. Como se ha podido comprobar, existe una relación directa y proporcional entre esta diferencia y la concentración sérica de triglicéridos.

Por tanto, la recomendación de calcular la concentración de no-HDLc sumando 30 mg/dL a la concentración de cLDL debería ser tomada con cautela. Los resultados del presente estudio sugieren que esta estimación no es adecuada.

Debido a que la concentración de triglicéridos influye tanto en el cálculo de la concentración de cLDL como en la de no-HDLc, es necesario hacer un especial énfasis en la estandarización de la fase preanalítica. Para ello hay que hacer hincapié en las horas de ayuno previo en la toma de muestra y en la administración de fármacos que influyan en la trigliceridemia. Esto facilitaría que la estimación del riesgo cardiovascular total fuera más exacta y se podría mejorar el seguimiento de cada paciente estudiado.

8. CONCLUSIONES

Como consecuencia de lo expuesto con anterioridad se mencionan las presentes conclusiones:

1. Existe un predominio de concentraciones no patológicas de CT y TG en la población objeto del presente estudio.
2. La diferencia entre las concentraciones de no-HDLc y cLDL varía desde 7,893 mg/dL hasta 74,635 mg/dL, siendo esta diferencia directamente proporcional a la concentración de triglicéridos.
3. Es inadecuado calcular los valores de no-HDLc sumando 30 mg/dL a las concentraciones de cLDL, excepto en aquellos pacientes que presenten concentraciones de triglicéridos entre 150-200 mg/dL.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/
2. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age. *Med Interna Mex* [Internet]. 2018; 34 (6): 910–923. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-910.pdf>
3. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36 (40): 2696–2705.
4. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte avance enero-mayo de 2019 y de 2020. 2020 Dec 10; 1–15.
5. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (14): 1209–1227.
6. Alegría Ezquerro E, Alegría Barrero A, Alegría Barrero E. Estratificación del riesgo cardiovascular: Importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012; 12 (3): 8–11.
7. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2007; 60 (2): 184–195. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13099465>
8. Banegas JR. Factores de riesgo: prevalencia. *Rev Clínica Electrónica en Atención Primaria* [Internet]. 2005; 1 (6): 1–4. Available from: <https://ddd.uab.cat/record/98879?ln=ca>
9. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2021 Feb 10]; 24 (11): 987–1003. Available from: [https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
10. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2020; 73 (5): 403–470. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.031%0A>
11. Cooney MT, Dudina A, D’Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? do they make a difference? can we see the future? *Circulation*. 2010; 122 (3): 300–310.
12. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23 (10): 1093–1103.
13. Abdolmaleki F, Gheibi Hayat SM, Bianconi V, Johnston TP, Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: a perspective. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2019; 29 (6): 363–371. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.017>
14. Lee J, Packard RRS, Hsiai TK. Blood flow modulation of vascular dynamics. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26 (5): 376–383.
15. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013; 11 (1): 1–13.
16. Zhou J, Li Y-S, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial

- function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(10):2191–8.
17. Megías M, Molist P, Pombal M. Órganos animales. Sistema cardiovascular. Atlas de histología vegetal y animal [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 17]. Available from: https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/guiada_o_a_05cardiovascular.php
 18. Bertomeu A, Zambón D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integr* [Internet]. 2018; 40 (9): 394–405. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-placa-aterogénica-fisiopatología-consecuencias-13041112>
 19. Ruiz Guerrero CI. Tesis doctoral: Caracterización de la placa carotídea mediante resonancia magnética [Internet]. Universidad de Sevilla; 2017. Available from: https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/68605/PDF_TESIS_DOCTORAL_CHARACTERIZACION_DE_LA_PLACA_CAROTIDEA_MEDIANTE_RESONANCIA_MAGNETICA.pdf;jsessionid=96A817A84BD508C658119B4292CDF1F0?sequence=1&isAllowed=y
 20. Libby P. Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis. In: McGraw Hill, editor. *Harrison Principios de Medicina Interna* [Internet]. 19th ed. 2016. p. 1–18. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114929610>
 21. Casaní Arazo L. Prevención de la arterioesclerosis: efectos celulares y moleculares de intervenciones dietéticas y farmacológicas [Internet]. Universidad Autónoma de Barcelona; 2006. Available from: <http://www.tdx.cat/handle/10803/5386>
 22. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019; 5 (1): 1–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0106-z>
 23. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020; 155 (6): 256–262. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.024>
 24. Herbert C Stary. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis [Internet]. Vol. 72, American Society for Clinical Nutrition. 2000 [cited 2021 Feb 17]. p. 1297–1305. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/72/5/1297s/4730127>
 25. Iborra JL, Manjón A, De Diego T, Bernal V, Sevilla A, Cánovas M. Bloque IV. Metabolismo de Lípidos. In: Diego Marín, editor. *Bioquímica Guía para los grados de Bioquímica y de Química*. 1st ed. Murcia; 2012. p. 381–429.
 26. Izaguirre M, Fernández S, González Á, Alegre E, Mugueta C, Restituto P, et al. Metabolismo lipídico. Dislipemias. In: omega, editor. *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*. 3rd ed. Barcelona; 2019. p. 165–176.
 27. Sarwar N, Sattar N. Triglycerides and coronary heart disease: Have recent insights yielded conclusive answers? *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20 (4): 275–281.
 28. Lehninger AL. *Lehninger Principios de Bioquímica*. 7ma ed. omega, editor. Barcelona; 2019. 1163 p.
 29. Schade DS, Shey L, Eaton RP. Cholesterol review: A metabolically important molecule. *Endocr Pract.* 2020; 26 (12): 1514–1523.

30. Zárate A, Manuel-Apolinar L, Basurto L, De la Chesnaye E, Saldívar I. Cholesterol and atherosclerosis. Historical considerations and treatment. *Arch Cardiol México* [Internet]. 2016; 86 (2): 163–169. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2015.12.002>
31. Narwal V, Deswal R, Batra B, Kalra V, Hooda R, Sharma M, et al. Cholesterol biosensors: A review. *Steroids* [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Feb 21]; 143: 6–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543816/>
32. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to lipids and lipoproteins [Internet]. Endotext. MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2021 Feb 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247089>
33. Feingold KR, Grunfeld C. Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms. *Journal of Lipid Research* [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 21]; 53 (12): 2487–2489. Available from: [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)41787-0/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)41787-0/fulltext)
34. Pintó X, Masana L, Fernando C, Rea J, Ibarretxe D, Candas B, et al. Documento consenso de un grupo de expertos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) sobre el uso clínico de la resonancia magnética nuclear en el estudio del metabolismo lipoproteico (Liposcale). *Clínica e Investig en Arterioscler*. 2020; 32 (5): 219–229.
35. Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, Heinecke JW, Goldberg IJ, Bornfeldt KE. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Feb 21]; 69 (4): 508–516. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/4/508>
36. Rahmany S, Jialal I. Biochemistry, Chylomicron [Internet]. *StatPearls*. 2020 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545157/>
37. Generoso G, Janovsky CCPS, Bittencourt MS. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the development and progression of atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; 26 (2): 109–116.
38. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr Rev* [Internet]. 2019; 40 (2): 537–557. Available from: <https://academic.oup.com/edrv>
39. Blasiolo DA, Davis RA, Attie AD. The physiological and molecular regulation of lipoprotein assembly and secretion. *R Soc Chem*. 2007; 3 (9): 608–619.
40. Venugopal SK, Anoruo M, Jialal I. Biochemistry, Low Density Lipoprotein (LDL) [Internet]. *StatPearls*. 2020 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500010/#article-24426.s1>
41. Shen W-J, Azhar S, Kraemer FB. SR-B1: A unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu Rev Physiol*. 2018; 80 (10): 1–22.
42. Kudinov VA, Alekseeva OY, Torkhovskaya TI, Baskaev KK, Artyushev RI, Saburina IN, et al. Molecular sciences high-density lipoproteins as homeostatic nanoparticles of blood plasma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020; 21 (22): 1–18. Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
43. Bailey A, Mohiuddin SS. Biochemistry, High Density Lipoprotein (HDL) [Internet]. *StatPearls*. 2020 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549802/#article-22879.s1>
44. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid*

- Res [Internet]. 2016; 57 (4): 526–537. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808779/>
45. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J*. 2010; 31 (23): 2844–2853.
 46. Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clin Res Cardiol Suppl [Internet]*. 2017; 12 (1): 31–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188431/>
 47. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif J-C, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med [Internet]*. 2020; 382 (3): 244–255. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893580/>
 48. von Eckardstein A. Lipoprotein(a). *Eur Heart J [Internet]*. 2017; 38 (20): 1530–1532. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/20/1530/3836081>
 49. Budoff M. Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *Am J Cardiol [Internet]*. 2016; 118 (1): 138–145. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.004>
 50. Hellerstein M, Turner S. Reverse cholesterol transport fluxes. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25 (1): 40–47.
 51. Langlois MR, Chapman M. J, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem [Internet]*. 2018; 64 (7): 1006–1033. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/64/7/1006/5608948>
 52. Vella Ramírez JC, Rodríguez García E, Romero Román C, Candás Estébanez B, Castro Castro MJ, Arrobas Velilla T, et al. Recomendaciones para la estandarización de la medida de lípidos y lipoproteínas. Recomendación (2018). *Rev del Lab Clínico [Internet]*. 2019 Jul 1 [cited 2021 Mar 7]; 12 (3): 57–66. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-articulo-recomendaciones-estandarizacion-medida-lipidos-lipoproteinas--S1888400818300758>
 53. Hilbert T, Lifshitz MS. Lipids and dyslipoproteinemia. In: Elsevier, editor. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21st ed. 2007. p. 200–18.
 54. Remaley AT, Dayspring TD, Warnick G russell. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Elsevier, editor. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 6th ed. 2018. p. 539–603.
 55. Langlois MR, Sniderman AD. Non-HDL cholesterol or apoB : which to prefer as a target for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease?. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22 (67): 6–11.
 56. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease. *JAMA Cardiol [Internet]*. 2019; 4 (12): 1287–1295. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31642874/>
 57. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Española Cardiol [Internet]*. 2017; 70 (2): 115–164. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eas-2016-sobre-el-articulo-S0300893217300027>

58. López JM. HDL-colesterol y riesgo cardíaco [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 11]. p. 1–5. Available from: <http://www.info-farmacia.com/bioquimica/hdl-colesterol-y-riesgo-cardiaco>
59. Roche Diagnostics Corporation. Cholesterol Gen.2 •. Vol. 3. 2012. p. 1–3.
60. Roche Diagnostics Corporation. Tryglicerides. Vol. 3. 2011. p. 1–3.
61. Roche Diagnostics Corporation. HDL-cholesterol plus 3rd generation •. Vol. 3. 2011. p. 1–4.