



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**Investigación bibliográfica de las principales alteraciones
lipídicas que intervienen en el desarrollo de la
aterosclerosis.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Química Farmacéutica Bióloga

P R E S E N T A:

Tonanzin Hernández Cortés

ASESOR DE TESIS:

Q. F. B. María de Lourdes Galván Ruiz



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la **Tesis:**

Investigación bibliográfica de las principales alteraciones lipídicas que intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis

Que presenta la pasante: **Tonanzin Hernández Cortés**

Con número de cuenta: 401012112 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcallí, Méx. a 25 de junio de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Ricardo V. Santiago Díaz	
VOCAL	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	
SECRETARIO	Q.F.B. María de Lourdes Galván Ruiz	
1er SUPLENTE	Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz	
2do SUPLENTE	M. en C. Lidia Rangel Trujano	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres Josefina y Luis por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, así como en toda mi educación, tanto académica, como en la vida; por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A Mis hermanos, Quetzal, Cuitla, Xochitl, Cuau, Neza, Coyol y Tona por ser un ejemplo de perseverancia y constancia, estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

A mis maestros que durante mi estancia en la escuela hicieron de ella un segundo hogar de cual me siento muy orgullosa haber pertenecido.

A todos mis asesores de tesis que de manera desinteresada me apoyaron, por su gran apoyo y motivación para la elaboración de esta tesis.

A todos mis amigos por compartir los buenos y malos momentos, y por supuesto por las pláticas motivacionales que nunca les podre pagar.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

ÍNDICE

I. Abreviaturas.....	1
II. OBJETIVO	3
III. OBJETIVOS PARTICULARES	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ATEROSCLEROSIS	5
3. FISIOLÓGÍA DE LOS PRINCIPALES ÓRGANOS Y SISTEMAS RELACIONADOS CON LA ATEROSCLEROSIS.....	7
3.1. Sangre.....	7
3.2. Corazón.....	7
3.3. Sistema vascular	8
3.3.1. Arterias.....	8
3.3.2. Arteriolas.....	9
3.3.3. Capilares.....	10
3.3.4. Vénulas.....	10
3.3.5. Venas.....	10
3.4. Circulación.	11
3.5. Hígado.....	11
3.6. Vesícula biliar.....	11
4. IMPORTANCIA DE LOS LÍPIDOS EN LA ATEROSCLEROSIS.....	12
4.1. Triglicéridos	14
4.1.1. Degradación de los ácidos grasos (lipólisis)	14
4.1.2. Síntesis de Triglicéridos.....	15
4.2. Fosfolípidos.....	18
4.3. Colesterol'	19
4.3.1. Síntesis de colesterol.....	20
4.3.1.1. Vía endógena.....	20
4.3.1.2. Vía exógena.	23
4.3.2. Transporte reverso del colesterol (TRC)	26
4.3.3. Regulación de colesterol	28
4.3.4. Disminución de colesterol.....	29
4.4. Lipoproteínas.....	30
4.4.1. Apolipoproteínas (Proteínas de las lipoproteínas)	30

4.4.1.1.	La Apolipoproteína A (apo-A).	31
4.4.1.2.	La apolipoproteína B.	31
4.4.1.3.	La Apolipoproteína C (apo-C).	32
4.4.1.4.	La Apolipoproteína E (apo-E).	32
4.4.2.	Clasificación de las lipoproteínas.	35
4.4.2.1.	Quilomicrones.	36
4.4.2.2.	Remanente de quilomicrones.	37
4.4.2.3.	Lipoproteína de densidad muy baja (VLDL).	37
4.4.2.4.	Lipoproteína de densidad intermedia (IDL).	38
4.4.2.5.	Lipoproteína de baja densidad (LDL).	38
4.4.2.6.	Lipoproteína de densidad alta (HDL).	39
5.	ATEROSCLEROSIS	40
5.1.	Fisiopatología de la aterosclerosis	41
5.2.	Clasificación de la aterosclerosis según la American Heart Association.	43
5.3.	En la historia natural de la aterosclerosis existen tres etapas	44
5.4.	Factores de riesgo	47
5.4.1.	Clasificación	47
5.4.1.1.	Factores de riesgo independientes mayores.	47
5.4.1.2.	Factores Predisponentes.	47
5.4.1.3.	Factores Condicionales.	48
5.4.2.	Mecanismo de los factores de riesgo	48
5.4.2.1.	Fumadores.	48
5.4.2.2.	Hiperlipemias (aumento de una o varias fracciones lipídicas en la sangre).	49
5.4.2.3.	Diabéticos.	51
5.4.2.4.	Personas mayores de 65 años	51
5.4.2.5.	Triglicéridos séricos elevados.	52
5.4.2.6.	Lipoproteína de Baja Densidad LDL	52
5.4.2.7.	Homocisteína	52
5.4.2.8.	Lipoproteína (a)	54
5.4.2.9.	Fibrinógeno	54
5.4.2.10.	Marcadores inflamatorios PCR	55
5.4.2.11.	Deterioro de la Fibrinólisis	56
5.4.2.12.	Resistencia a la insulina con hiperinsulinemia	56
5.4.2.13.	Infecciones	57
5.5.	Diagnóstico	58
5.5.1.	Valoración clínica.	58
5.5.1.1.	Riesgo absoluto.	58

5.5.1.2.	Bajo riesgo.....	58
5.5.2.	Pruebas clínicas para evaluar el riesgo o daño.	59
5.5.2.1.	Determinación lípidos totales.....	59
5.5.2.2.	Determinación de triglicéridos.....	59
5.5.2.3.	Determinación de colesterol total.	60
5.5.2.4.	Determinación de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL).....	61
5.5.2.4.1.	Determinación de HDL-colesterol	61
5.5.2.4.2.	Método Fosfotungstínico-Magnesio	61
5.5.2.4.3.	Determinación de LDL-colesterol	62
5.5.2.4.4.	Cálculo LDL.....	63
5.5.2.4.5.	Método Ultracentrifugación para VLDL, LDL y HDL	63
5.5.2.4.6.	Electroforesis determinación de QM, c-VLDL, c-LDL, c-HDL.....	64
5.5.2.5.	Determinación de apolipoproteínas.	65
5.5.3.	Determinación por imagen.	68
5.5.3.1.	Ultrasonido.....	68
5.6.	Tratamiento.....	69
5.6.1.	Tratamiento no farmacológico.	69
5.6.1.1.	Naturales.....	69
5.6.1.1.1.	Estanoles/Esteroles.....	69
5.6.1.1.2.	Policosanól.....	70
5.6.1.1.3.	Fibra.....	70
5.6.1.1.4.	Proteína de Soya.	70
5.6.2.	Tratamiento farmacológico.	71
5.6.2.1.	Colestiramina y colestipol.....	71
5.6.2.2.	Neomicina	72
5.6.2.3.	Inhibidores de la 3hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. (Reducen la síntesis del colesterol y la VLDL).....	72
5.6.2.3.1.	Estatinas	72
5.6.2.3.2.	Niacina (Vitamina B 3).....	73
5.6.2.4.	Fármacos que reducen la conversión de las lipoproteínas del plasma.	74
5.6.2.4.1.	Clofibrato.....	74
5.6.2.4.2.	Gemfibrosil.	75
5.6.2.5.	Fármacos que aumentan la depuración de LDL.	75
5.6.2.5.1.	Probucof.....	75
5.6.3.	Tratamiento Quirúrgico.	76
5.6.3.1.	Cirugía Endovascular.....	76
5.6.4.	Prevención y control	77

6. ANÁLISIS	80
7. CONCLUSIONES	83
8. GLOSARIO.....	84
9. REFERENCIAS	88
10. APÉNDICE A ¹	94
11. APÉNDICE B ²³	96

Abreviaturas

%	Por ciento
Acetil-CoA	Acetil-coenzima A
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
Apo	Apoproteína
ATP	Trifosfato de adenosina
bFGF	Factor de crecimiento de fibroblastos básico
C	Carbono
CE	Colesterol esterificado
CETP	Proteína de transferencia de ésteres de colesterol
CFIB	p-clorofenoxiisobutírico
C-HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
CHE	Colesterol esterasa
CHOD	Colesterol oxidasa
CL	Colesterol libre
C-LDL	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
CO ₂	Dióxido de carbono
CoA	Coenzima A
-COOH	Grupo carboxilo
CT	Colesterol total
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EAPO	Enfermedad aterosclerótica periférica oclusiva
EVC	Eventos vasculares cerebrales
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogeno
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
HDL	High density lipoprotein o lipoproteína de alta densidad
HMG-CoA	Hidroximetil-glutaril-coenzima A
ICAM-1	Molécula de adhesión intracelular-1
IDL	Lipoproteínas de Densidad Intermedia
IL-1	Interleucina-1
IMC	Índice de Masa Corporal
LCAT	Lecitin colesterol acil transferasa
LDL	Low density lipoprotein o lipoproteína de baja densidad

LDLox	Lipoproteína de baja densidad oxidada
Lp	Lipoproteínas
LPL	lipoprotein lipasa
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos-1
M-CSF	Factor estimulante de colonias de macrófagos
Mg	Magnesio
mg/dl	Miligramos por decilitro
ml/día	Mililitros por día
NaCl	Cloruro de sodio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido
NO	Oxido nítrico
-O ₂	Oxígeno
-OH	Ión hidroxilo
PCR	Proteína C reactiva
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PLTP	Proteína de transporte de fosfolípidos
-PO ₄ ⁻	Fosfato
POD	Peróxidasa
PP	Difosfato
QM	Quilomicrones
RNA _t	Acido ribonucleico de transferencia
Tg	Triglicéridos
TNF- α	Factor de necrosis tumoral- α
TRC	Transporte reverso del colesterol
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
VCAM-1	Molécula de adhesión de la célula vascular
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

OBJETIVO

Investigar bibliográficamente la importancia de los lípidos, además el efecto que provoca la variación de la concentración de éstos en el organismo para determinar su relación con la aterosclerosis.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Investigar bibliográfica, hemerográfica y electrónicamente las principales características y funciones de los lípidos
- Investigar la relación que existe entre los lípidos y el desarrollo del ateroma en la aterosclerosis.
- Investigar la etiología de la aterosclerosis así como su diagnóstico y tratamiento para poder prevenir, determinar o controlar la enfermedad en la población afectada.

1. INTRODUCCIÓN^{2, 3, 30, 31, 32.}

Las enfermedades no transmisibles ocasionan el 84%¹ de todas las muertes en México cada año, el 46.2%¹ de éstas representan a las que afectan al sistema vascular, tanto en hombres como en mujeres. A nivel mundial se ha incrementado la morbilidad y mortalidad debido a la aterosclerosis, principalmente en los países industrializados y los que se encuentran en vías de desarrollo como México, en los que es frecuente el sedentarismo y la baja calidad de alimentos que se consumen (figura I del apéndice A).

Además estas enfermedades están relacionadas con el tabaquismo (21.5%), la hipertensión arterial (30.8%) y el colesterol alto (26.5%)¹, lo que afecta principalmente al metabolismo de las grasas y a las proteínas que los transportan (lipoproteínas). Un gran número de estudios sustentan que hay una correlación muy estrecha entre los niveles de las diferentes lipoproteínas con el desarrollo de la aterosclerosis y la mortalidad por infarto al miocardio. Ahora bien, se sabe que de las lipoproteínas, las LDL provocan el endurecimiento de las venas (ateroma) y al mismo tiempo va creciendo; se disminuye la irrigación de sangre obstruyendo las arterias coronarias y las del cerebro, entre otras. La aterosclerosis es una lesión compleja y multifactorial que afecta a las grandes y medianas arterias, por lo que se producen los infartos, dependiendo del lugar de obstrucción, así pues, provoca incapacidad física, parcial o permanente y, hasta la muerte en algunos pacientes. Debido a que las enfermedades vasculares derivadas de la aterosclerosis son un serio problema de salud pública,¹ que afecta a todos los grupos de edad y que además, tiende a un aumento alarmante, es importante saber qué son los lípidos y qué es lo que provoca el aumento de algunas de estas grasas en la sangre, ya que existen múltiples factores que pueden provocar la aterosclerosis pues no sólo el estar obeso puede ser factor de riesgo, sino que hay desórdenes metabólicos hereditarios, malos hábitos alimenticios, además de otras causas predisponentes relacionadas;⁴ por lo que realizar un análisis clínico general de lípidos como el colesterol de alta densidad (HDL), el colesterol de baja densidad (LDL) y los triglicéridos, entre otros, es muy importante aun en personas delgadas para identificar alteraciones de alguno de estos metabolitos.

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ATEROSCLEROSIS^{3, 5, 6, 7, 33.}

La aterosclerosis es una enfermedad que ha causado la muerte de millones de personas durante toda la historia del hombre:

- Aquejó a los egipcios, ya que en sus momias hay evidencia de la enfermedad.
- En la Edad Media, muchas muertes atribuidas a "envenenamiento" resultaron ser, de acuerdo a lo que interpretan los historiadores y patólogos, infartos fulminantes.
- 1769 el fisiólogo y anatomista francés, Poulletier de la Salle, aisló una sustancia de carácter "aceitoso" desde la vesícula biliar de cadáveres. Fue la primera evidencia sobre la existencia del colesterol.
- 1824 el químico francés, Michel-Eugène Chevreul, separó de la bilis humana una sustancia que identificó como "similar a una grasa" y que llamó "colesterina".
- 1852 el patólogo Karl Rokitanski proponía que el proceso de la aterosclerosis evoluciona a partir de coágulos que se adhieren a las arterias y que se transforman gradualmente en placas ateroscleróticas.
- 1856 Rudolf Virchow propuso que la aterosclerosis era realmente una enfermedad que tenía su origen en alguna alteración metabólica de las propias arterias.
- 1904 F. Marchand, patólogo francés-alemán, introdujo el término aterosclerosis, con el convencimiento de que la patología se inicia en el revestimiento interior de la arteria.
- 1908 Ignatowsky, indujo arterioesclerosis en un animal herbívoro y propuso que era la proteína contenida en la leche y los huevos la que producía los ateromas.
- 1910 A. Windaus, patólogo alemán, comunicó que las lesiones ateromatosas contenían seis veces más colesterol libre que una pared arterial normal, y veinte veces más colesterol esterificado.
- 1912 Sergei Chalotov observó bajo la luz polarizada gotitas de grasa, éstas eran fosfolípidos y colesterol.
- 1933 Anichkov, propuso que el colesterol no era el único causante de la patología, y que había otros factores que tenían tanto o más efecto que el propio colesterol; como son la genética, el sedentarismo, la obesidad, el tabaco, el alcoholismo, la hipertensión, la diabetes, entre otros.
- 1950 Gofman, en un artículo publicado en Science, comunicó que mediante el uso de la ultracentrífuga, el colesterol se separaba en dos fracciones. Una flotaba en la

superficie del suero, era una mezcla de proteínas, fosfolípidos y colesterol a la que denominó "low density lipoprotein" (LDL). La otra fracción, también de carácter lipoproteico, era de mayor densidad, por lo cual fue denominada "high density lipoprotein" (HDL).

- 1952 Lawrence Kinsell, un médico clínico, descubrió que la alimentación con vegetales, asociada a una disminución de la ingesta de productos animales, producía una disminución del colesterol plasmático, particularmente del colesterol-LDL.
- 1990 en México Eduardo Armendáriz, el primer encargado de Química Biológica en el Instituto Médico Nacional, publicó numerosos trabajos de sus investigaciones sobre las digestiones artificiales, el análisis de orina, bilis, líquido gástrico etc.⁷
- En años posteriores a los noventa, la historia del colesterol ha tenido un seguimiento gracias al descubrimiento de investigadores en varias universidades alrededor del mundo, determinando los niveles plasmáticos de lípidos, proteínas, factores de riesgo, y su relación con la aterosclerosis.
- En la actualidad, el Dr. Jaime Mas Oliva, investigador del Instituto de Fisiología Celular (IFC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), está en vías de someter a revisión una nueva patente relacionada con el desarrollo de una vacuna terapéutica que bloquea la acción de la proteína, llamada Proteína Transferidora de Ésteres de Colesterol (o CETP, por sus siglas en inglés); la cual ha sido estudiada desde hace casi una década. Las investigaciones del científico han develado que la proteína CETP es clave en la generación del proceso de aterosclerosis y, por lo tanto, está directamente asociada a diferentes enfermedades las cuales constituyen las primeras causas de muerte en México.

3. FISIOLÓGÍA DE LOS PRINCIPALES ÓRGANOS Y SISTEMAS RELACIONADOS CON LA ATEROSCLEROSIS

3.1. Sangre^{8,9}.

Es un tejido conectivo. Tiene una fase sólida (glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas) y una fase líquida, representada por el plasma sanguíneo; tiene una temperatura de 38°C, pH de 7.35 a 7.45y una concentración de NaCl de 0.85 a 0.90%; además constituye casi el 8% del peso corporal total y el volumen, en el hombre promedio, varia entre5-6 litros, mientras que en la mujer promedio, es de 4-5 litros. Transporta hacia las células elementos nutritivos, oxígeno y extrae productos de desecho, hormonas e interviene en la homeostasis.El plasma contieneagua, sales minerales, glucosa, proteínas (como albúmina y globulinas), algunos lípidos como el colesterol y algunas hormonas, principalmente.

3.2. Corazón^{8,9}.

Histológicamente en el corazón se distinguen tres capas de diferentes tejidos que, del interior al exterior, se denominan endocardio, miocardio y pericardio. El endocardio está formado por un tejido epitelial de revestimiento que se continúa con el endotelio del interior de los vasos sanguíneos. El miocardio es la capa más voluminosa, está constituido por tejido muscular especial llamado cardíaco. El pericardio envuelve al corazón completamente.

El interior del corazón está dividido en cuatro espacios, el atrio derecho e izquierdo y el ventrículo derecho e izquierdo, los cuales reciben a la sangre circulante. El atrio derecho recibe sangre por medio de la vena cava superior, vena cava inferior y el seno coronario, pasa al ventrículo derecho, la bombea al tronco pulmonar, regresa por medio de cuatro venas pulmonares al atrio izquierdo; pasa al ventrículo izquierdo, que bombea la sangre a la aorta ascendentey, finalmente, circula hacia las arterias coronarias que transportan la sangre a todo el cuerpo.El corazón impulsa la sangre, realizando su trabajo en fases sucesivas, late unas setenta veces por minuto bombeando unos 10,000 litros de sangre.

3.3. Sistema vascular^{8, 9}.

El sistema vascular, consta de los vasos sanguíneos y vasos linfáticos a través del cuerpo, este recorrido tiene su punto de partida y su final en el corazón (Figura 1). Los vasos sanguíneos que transportan la sangre, incluyen arterias, arteriolas, venas, vénulas y capilares; las arterias, son vasos por los que se distribuye la sangre expulsada del corazón y circula hacia los tejidos, de donde salen dos grandes arterias que se dividen en vasos de calibre medio, los cuales se dirigen hacia las diversas regiones del organismo y a su vez, se dividen en arterias de pequeño calibre y dan origen a las arteriolas, que son las más finas ramas arteriales. Conforme penetran en los tejidos, se ramifican en vasos microscópicos innumerables (Figura 1), éstos reciben el nombre de capilares, donde se efectúa el intercambio de sustancias entre la sangre y los tejidos. Para que la sangre salga de los tejidos, los capilares aumentan su calibre y forman pequeñas venas o vénulas, que a su vez se unen y forman conductos de calibre cada vez mayor, a las que se les denominan venas, y son las que regresan la sangre al corazón.

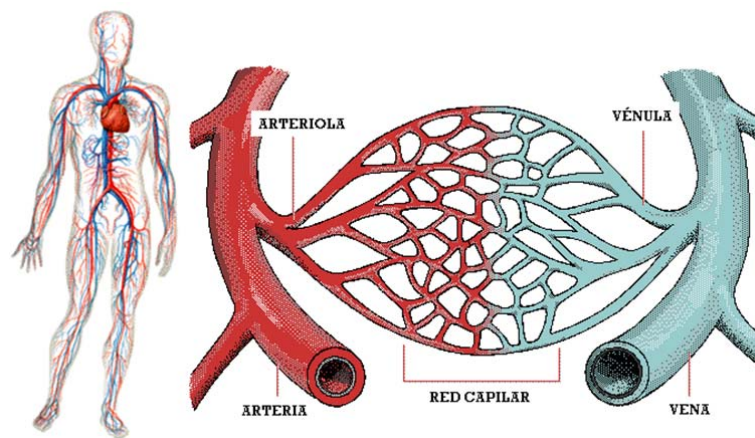


Figura 1. Sistema vascular. Está compuesto por vasos sanguíneos que forman una red y transportan la sangre del corazón a los tejidos; incluyen arterias, arteriolas, venas, vénulas y capilares.⁹

3.3.1. Arterias^{8, 11}

Las paredes de las arterias están formadas por tres capas o tunicas; el espacio en el interior del conducto recibe el nombre de *lumen* o luz, y la sangre circula por él. La capa interna de la pared arterial recibe el nombre de túnica íntima. Ésta consiste en un revestimiento endotelial interno (epitelio escamoso simple), que está en contacto con la sangre, es secretor de óxido nítrico (NO) un potente vasodilatador. La capa media o túnica media, por lo general es la más gruesa y está compuesta por fibras elásticas y células de músculo liso. La capa externa, o túnica externa (adventicia), está integrada principalmente por tejido

conectivo; incluye fibras elásticas y colágenas, y algunas células de músculo liso. Una membrana elástica externa suele separar a la túnica media de la externa (Figura 2).

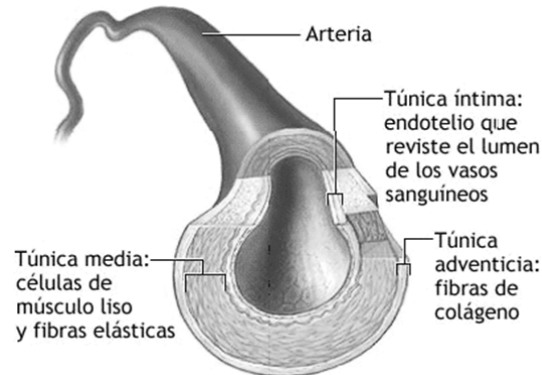


Figura 2. Corte transversal de una arteria. Las arterias están formadas por tres capas; la túnica íntima, la túnica media y la túnica externa.⁹

En la capa media, en particular, las arterias presentan dos características importantes: elasticidad y contractilidad. Las arterias se expanden para contener la sangre que les llega cuando los ventrículos cardíacos se contraen y expulsan la sangre hacia ellas. Acto seguido, conforme los ventrículos se relajan, el rebote elástico de las arterias impulsa la sangre en dirección contraria al corazón. La contractilidad de las arterias, es consecuencia de la presencia de las fibras musculares no estriadas (lisas) que están dispuestas en forma de anillos alrededor del lumen y son inervadas por la porción simpática del sistema nervioso autónomo.

3.3.2. Arteriolas⁸

Las arteriolas son pequeñas arterias por las cuales llega la sangre a los capilares. Cerca del punto en el que se derivan las arterias, las arteriolas tienen túnica interna semejante a la de las arterias, conforme disminuye el calibre de las arteriolas se forman los capilares, y sus paredes presentan cambios, de modo que consisten apenas en una capa de endotelio, rodeada por unas cuantas células de músculo liso. Las arteriolas, regulan el flujo de la sangre de las arterias a los capilares.

3.3.3. Capilares⁸

Los capilares, son vasos microscópicos (Figura 3) que están presentes en estrecha cercanía de prácticamente cada célula del organismo, permitiendo el intercambio de nutrientes y gases entre la sangre y los tejidos, ya que las paredes de los capilares consisten en una sola capa de células; no tienen túnica media o externa, por lo tanto la sustancia solo debe atravesar la membrana plasmática de una célula para llegar a los tejidos.

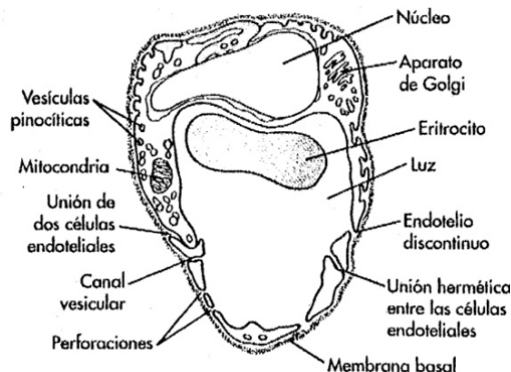


Figura 3. Corte transversal de un capilar. Los capilares no tienen tunicas media o externa, por lo tanto la sustancia solo debe atravesar la membrana plasmática de una célula.¹¹

3.3.4. Vénulas.⁸

Las vénulas, son finos vasos que constituyen la continuación directa de los capilares, que se unen para formar las venas; a ellas llega la sangre proveniente de los capilares, misma que drenan en las venas. En la cercanía con los capilares, las vénulas, consisten en una túnica interna de endotelio y otra externa de tejido conectivo: conforme se acerca a las venas, también incluyen la túnica media característica de estas últimas.

3.3.5. Venas.⁸

Las venas están integradas, por las mismas tres capas que las arterias, pero la cantidad de tejido elástico y fibras de músculo liso presente en ellas es bastante menor. Por otra parte, la cantidad de tejido fibroso, es mayor en las venas que poseen distensibilidad que les permite adaptarse a los cambios que ocurren en el volumen y la presión de la sangre que circula por ellas.

3.4. Circulación.^{8, 9.}

El aparato circulatorio, sirve para transportar los nutrientes y el oxígeno a las células, y para recoger los desechos metabólicos que se han de eliminar después por los riñones, en la orina, y por el aire exhalado en los pulmones. De toda esta labor se encarga la sangre, que está circulando constantemente, además interviene en las defensas del organismo, regula la temperatura corporal, etc.

3.5. Hígado^{8, 9, 10.}

El hígado, es un órgano que recibe sangre de dos fuentes distintas: la arteria hepática que transporta sangre oxigenada procedente del corazón, y la vena porta, que transporta sustancias alimenticias desde el estómago y los intestinos, el hígado lleva a cabo una variedad compleja de funciones como: limpiar y purificar el suministro de sangre, degradar y sintetizar sustancias químicas de la sangre, durante su paso por él.

Dentro de las funciones vitales que realiza, se incluyen la reunión de los nutrientes recién absorbidos para transformar los monosacáridos en glucógeno o grasas, ambos susceptibles de almacenamiento, o descomponer en glucógeno las grasas y las proteínas en glucosa conforme a las necesidades corporales, además sintetiza la bilis (Figura 4), que utiliza el intestino delgado para aumentar la solubilidad y la absorción de los lípidos.

3.6. Vesícula biliar^{8, 9, 10.}

La vesícula biliar, es un órgano que almacena y concentra la bilis segregada por el hígado, hasta ser requerida por el proceso de la digestión.

La bilis, está compuesta de agua, colesterol, lecitina (un fosfolípido), pigmentos biliares (bilirrubina y biliverdina), sales biliares (glicolato de sodio y taurocolato de sodio) y bicarbonato. La bilis tiene la función de emulsionar las grasas, produciendo microesferas y facilitando así su digestión y absorción.

4. IMPORTANCIA DE LOS LÍPIDOS EN LA ATEROSCLEROSIS ¹⁷

Lípidos, del griego "lipos" que es la grasa para alimentarse o para unciones sagradas; son moléculas orgánicas, que contienen fundamentalmente carbono, hidrógeno y oxígeno; varios contienen también azufre, nitrógeno y fósforo. Los lípidos tienen como característica principal el ser hidrofóbicas (insolubles en agua) y solubles en disolventes orgánicos como la bencina, el alcohol, el benceno y el cloroformo(Figura 4).

La mayoría de los lípidos poseen una fracción con carácter polar o hidrófila y otra apolar o hidrofóbica, que es la que presenta solo átomos de carbono unidos a átomos de hidrógeno, como la larga "cola" alifática de los ácidos grasos o los anillos de esterano del colesterol; la región hidrófila es la que posee grupos polares o con cargas eléctricas, como el hidroxilo (-OH) del colesterol, el carboxilo(-COO⁻) de los ácidos grasos, el fosfato (-PO₄⁻) de los fosfolípidos, etc.

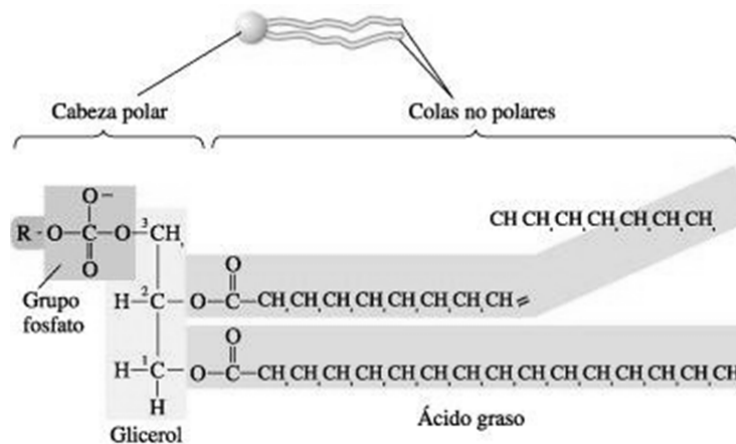


Figura4 Molécula de fosfolípido. Los lípidos poseen una fracción con carácter polar o hidrófila, como larga "cola" alifática de los ácidos grasos y otra apolar o hidrofóbica, que posee grupos polares o con cargas eléctricas.⁹

Las función de los lípidos en el organismo, es la de reserva energética (triglicéridos), la estructural (forman las bicapas lipídicas de las membranas, recubren órganos y dan consistencia), son protectores mecánicos como el tejido adiposo de pies y manos (fosfolípidos) y la reguladora que favorecen o facilitan las reacciones químicas(forman a partir del colesterol, vitaminas lipídicas, hormonas esteroideas, prostaglandinas, etc.)

Los lípidos se clasifican en simples, complejos y derivados; los simples, son de rápida absorción y son energía rápida, los compuestos, son de absorción más lenta, y actúan mas como energía de reserva y los derivados hidrolíticos de los dos anteriores (Tabla 1).

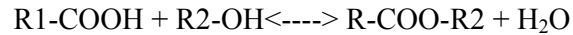
<p>Lípidos simples: Ésteres de ácidos grasos.</p> <p>Alcohol Glicerol</p> <p>Grasas (grasas verdaderas o neutras)</p> <p>Triglicéridos</p> <p>Ceras: Alcoholes diferentes al glicerol</p> <p>Esteres de esterol (colesterol)</p>	<p>Lípidos compuestos o conjugados: Ésteres de ácidos grasos que contienen además ácido fosfórico, fracción nitrogenada o hidratos de carbono.</p> <p>Lecitinas: un ácido graso esterificado con un glicerol es sustituido por un ácido fosfórico y colina (fracción nitrogenada)</p> <p>Fosfolípidos</p> <p>Cefalinas: la fracción nitrogenada es serina o etanolamina que sustituyen la colina.</p> <p>Esfingomielinas: sin glicerol</p> <p>Glicolípidos (cerebrósidos)</p> <p>Ácidos grasos e hidratos de carbono (galactosa o glucosa) con nitrógeno, pero sin glicerol.</p> <p>Otros (amino lípidos y sulfolípidos)</p> <p>Lipoproteínas</p>	<p>Lípidos derivados: Derivados hidrolíticos de las sustancias anteriores.</p> <p>Saturados</p> <p>Ácidos grasos</p> <p>Insaturados</p> <p>Alcohol de glicerol</p> <p>Esteroles</p> <p>Otros alcoholes</p> <p>Esteroides</p>
--	---	--

Tabla 1. Clasificación de los lípidos.¹⁷

La química clínica se ocupa fundamentalmente de los lípidos del suero o del plasma y de las heces. Los componentes de mayor interés son los triglicéridos, los fosfolípidos, el colesterol y los ésteres del colesterol, así como los ácidos grasos no esterificados. En la sangre como mínimo el 95% de los lípidos está en combinación con proteínas, constituyendo las lipoproteínas.^{12, 13.}

4.1. Triglicéridos^{9,12,13}

Los triglicéridos (triacilgliceroles) son lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxilo por tres ácidos grasos (Figura 5). Los triglicéridos forman parte de las grasas, sobre todo de origen animal.



Acido carboxílico (= ácido graso) + alcohol (= glicerol) \rightleftharpoons triglicérido + agua.

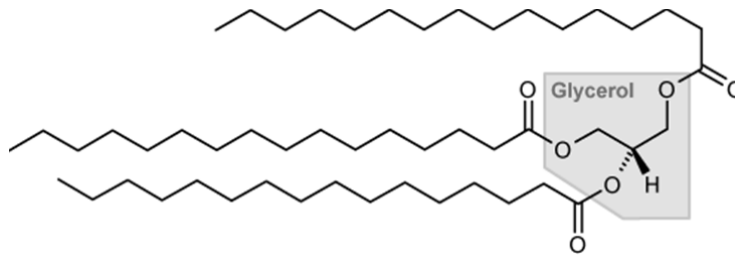


Figura 5. Ejemplo de un triglicérido.
Tripalmitina, un triglicérido formado por tres moléculas de ácido palmítico y glicerol⁹

La longitud de las cadenas de los triglicéridos, oscila entre 16 y 22 átomos de carbono. Los triacilgliceroles que contienen ácidos grasos de cadena larga y saturados, tienden a ser sólidos a temperatura corporal y se denominan mantecas, generalmente son de origen animal y varían según la especie; aquellos que contienen ácidos grasos cortos o insaturados tienden a ser líquidos y se denominan aceites, generalmente son de origen vegetal o provienen del pescado.

Los triglicéridos son los principales lípidos de reserva en el hombre y constituyen aproximadamente el 95% de los lípidos presentes en el tejido adiposo, que es donde se almacenan en forma insoluble.

4.1.1. Degradación de los ácidos grasos (lipólisis)^{12, 13}

En los adipocitos tiene lugar la degradación de los ácidos grasos (lipólisis) catalizada por la lipasa sensible a hormonas. La cantidad de ácidos grasos liberados depende de la actividad de la lipasa, es decir que la enzima controla el nivel plasmático de los ácidos grasos.

Los ácidos grasos liberados al plasma son transportados sin esterificarse, solo se solubilizan por completo los ácidos grasos de cadenas cortas; los más largos y menos hidrosolubles, son transportados unidos a la albúmina.

Muchos tejidos captan los ácidos grasos del plasma para sintetizar grasa a partir de ellos o para obtener energía degradándolos. El metabolismo de los ácidos grasos es muy intenso en las células hepáticas.

El proceso más importante en la degradación es la β -oxidación, una vía metabólica que se produce en la matriz de las mitocondrias. Para ello los ácidos grasos son activados en el citoplasma por unión de la coenzima A, lo que da lugar a la formación de acil coenzima A (acil-coA), con ayuda de un sistema de transporte, los ácidos grasos activados llegan a la matriz mitocondrial y allí son degradados hasta acetil coenzima A (acetil-CoA), los residuos de acetilo formados, son oxidados por completo hasta CO_2 en el ciclo del ácido cítrico y durante el proceso se forma trifosfato de adenosina (ATP) por fosforilación oxidativa (Figura 6). Estos compuestos sirven para suministrar energía a otros tejidos.

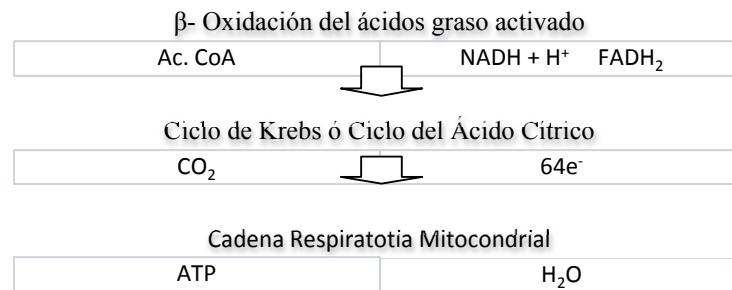


Figura 6. Beta-oxidación. Se produce en la matriz mitocondrial, aunque también dentro de los peroxisomas. Los residuos de acetilo formados, son oxidados por completo hasta CO_2 en el ciclo del ácido cítrico y durante el proceso se forma trifosfato de adenosina (ATP).^{12,13}

4.1.2. Síntesis de Triglicéridos^{10, 14, 15.}

Como precursores de la síntesis de las grasas (lipogénesis) los adipocitos utilizan triacilgliceroles, que son transportados en la sangre en forma de complejos lipoproteícos, llamados lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones, desde sus sitios de formación, en el hígado y el intestino. La lipoproteinlipasa, que se localiza sobre la superficie interna de los capilares sanguíneos, libera de los triacilgliceroles, su glicerol y los ácidos grasos, que son captados por los adipocitos y utilizados nuevamente para formar grasas. La síntesis de triglicéridos, consiste en la acilación sucesiva de glicerol-3-fosfato en sus tres átomos de carbono. La primera acilación, es catalizada por la enzima glicerol-fosfato-acil-transferasa y resulta en la formación de ácido lisofosfatídico. La segunda acilación es catalizada por la enzima acil-glicerol-fosfato-acil transferasa, generándose ácido fosfatídico (Figura 7).

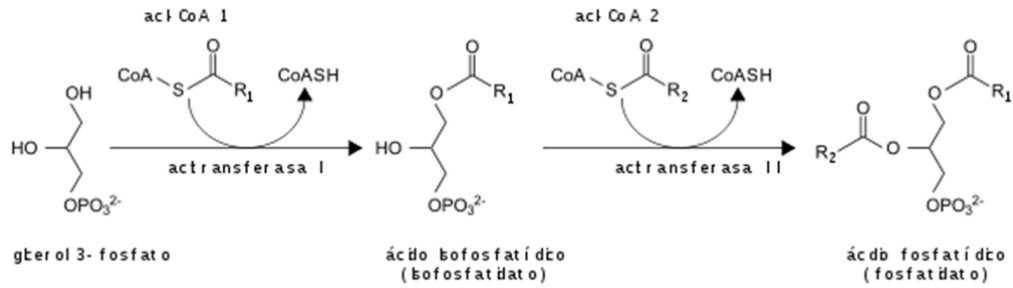


Figura 7 La biosíntesis de las grasas tiene lugar a partir de los ácidos grasos activados y glicerol-3-fosfato.⁹

Una etapa previa a la formación de diacilglicerol, el precursor directo de los triglicéridos, es la defosforilación del ácido fosfatídico. Esta reacción es catalizada por una familia de enzimas parcialmente caracterizadas, las fosfatasas del ácido fosfatídico. Finalmente, la acilación del diacilglicerol es catalizada por la enzima diacilglicerol-aciltransferasa. (Figura 8)

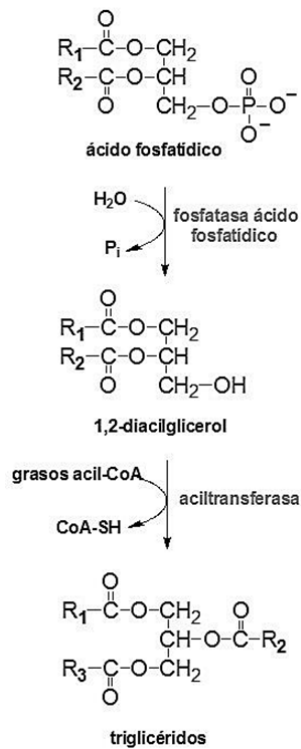


Figura 8. Síntesis de Triglicéridos.

Dos moléculas de ac. Grasos mas glicerol-3-fosfato son esterificados, el fosfato es eliminado, por fosfatídico fosfatasa ácida, para producir 1,2-diacilglycerol, el sustrato para la tercera adición de ácidos grasos y la formación final de los triacil gliceroles.⁹

Las grasas son empaquetadas en los hepatocitos como complejos lipoproteicos del tipo de las VLDL y desde allí son distribuidos en la sangre para alcanzar de esta forma los tejidos periféricos. Los niveles de triglicéridos en sangre normales son menores a 150 mg/dl.¹⁴

Fuentes del glicerol fosfato

El origen del glicerol fosfato difiere para el hígado y el tejido adiposo. En el hígado, el glicerol es fosforilado por la enzima glicerol quinasa (Figura 9)



Figura 9 Hígado: La glicerol-quinasa hepática sintetiza glicerol fosfato, independientemente del metabolismo de los hidratos de carbono.¹⁰

En el tejido adiposo, se origina apartir del metabolismo de la glucosa en la vía glucolítica. (Figura 10)

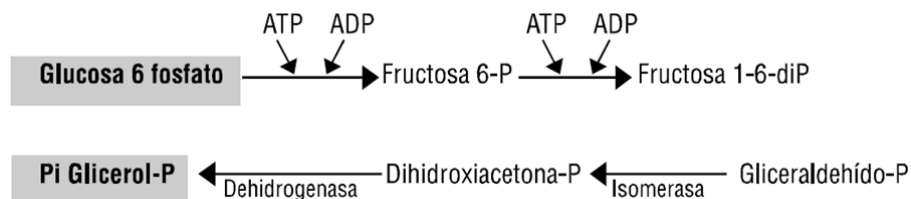


Figura 10 Tejido adiposo: La lipogénesis en el tejido adiposo es dependiente del metabolismo hidrocarbonado y explica sus alteraciones cuando existe déficit de acción insulínica.¹⁰

En los estados de insulino-resistencia, disminuye la glucólisis, principalmente en músculo e hígado y en menor grado en el tejido adiposo. Por esta razón es menor la síntesis de glicerol fosfato y con ello la resíntesis de triglicéridos. Prevalece la lipólisis, provocando una mayor salida de ácidos grasos desde el tejido adiposo.

La síntesis de triglicéridos tiene lugar en el retículo endoplásmico de casi todas las células del organismo, pero es en el hígado, en particular en sus células parenquimatosas, los hepatocitos y en el tejido adiposo (adipocitos) donde este proceso es más activo y de mayor relevancia metabólica. En el hígado, la síntesis de triglicéridos está normalmente conectada a la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Sin embargo, la acumulación patológica de triglicéridos en el tejido adiposo se asocia, aparentemente de forma causal, con una serie de anormalidades endocrino-metabólicas, cuyas causas son actualmente motivo de intensa investigación, dado el impacto de ellas en la mortalidad global de la población contemporánea. Una mínima cantidad de triglicéridos son normalmente almacenados en el músculo esquelético y cardíaco, aunque solamente para consumo local. Los niveles de triglicéridos en sangre normales son menores a 150 mg/dl.

4.2. Fosfolípidos ^{9, 15, 16}

Los fosfolípidos, tienen una región apolarhídrofoba que repele el agua que corresponde a las largas cadenas alquílicas de los ácidos grasos, "colas apolares" que puede estar cargada positivamente o poseer grupos hidroxilo; y una región polarhídrofílica que tiene afinidad porel agua corresponde al grupo fosfato, cargado negativamente; forman la "cabeza" polar de la molécula. (Figura11)

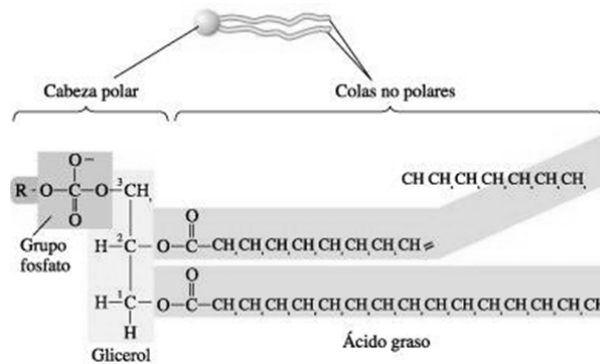


Figura11. Fosfolípido. Tiene una región apolarhídrofoba que repele el agua; y una región polarhídrofílica que tiene afinidad por el agua corresponde al grupo fosfato.⁹

En un ambiente polar, las colas no polares de los lípidos tienden a juntarse y las cabezas polares se orientan hacia el entorno acuoso, formando una bicapa lipídica o una micela; las micelas, son esferas de una sola capa y solamente pueden llegar hasta cierto tamaño, mientras que las bicapas pueden ser considerablemente más largas y se doblan sobre sí mismas para formar una esfera vacía, creando así un compartimento separado acuoso, y es en esto lo que conforma la membrana plasmática.

En el plasma, los principales fosfolípidos son la esfingomiolina, fosfatidilcolina o lecitina, fosfatidil-etanolamina y fosfatidilserina. Al igual que el colesterol y los triglicéridos, los fosfolípidos existen en las diversas lipoproteínas. Aproximadamente entre 20 y 25% de la masa del LDL está formada por fosfolípidos con una relación de lecitina: esfingomiolina 2:1. La HDL contiene alrededor del 30% de fosfolípidos en peso, con una relación de lecitina: esfingomiolina de 5:1

4.3. Colesterol^{9, 10, 12.}

El colesterol es un esterol, que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo, se presenta en altas concentraciones en el hígado, médula espinal, páncreas y cerebro. La fórmula es: $C_{27}H_{46}O$ ó $C_{27}H_{45}OH$.

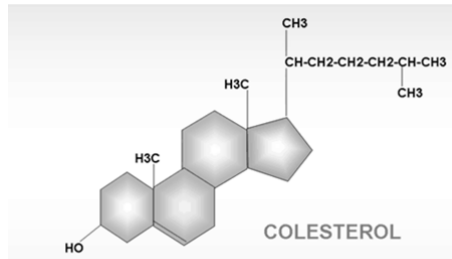


Figura12. Molécula de colesterol. Es un lípidoesteroide, molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno, constituida por cuatro ciclos fundidos, denominados A, B, C y D, que presentan varias sustituciones.⁹

El colesterol, es un lípido hidrófobo cuya estructura se basa en el núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno, tiene grupo polar constituido por el grupo hidroxilo y una porción apolar formada de núcleos condensados y los sustituyentes alifáticos(Figura 12). Es un componente estructural fundamental de las membranas y de la capa exterior de las lipoproteínas plasmáticas que transportan colesterol libre en la circulación, donde éste se equilibra fácilmente con el colesterol de otras lipoproteínas y membranas.

El colesterol tiene funciones estructurales siendo un componente muy importante de las membranas plasmáticas, en pequeña cantidad en las membranas celulares, en la membrana citoplasmática y en muy baja proporción o prácticamente ausente en las membranas subcelulares, es precursor de la vitamina D (esencial en el metabolismo del calcio), de las hormonas sexuales (progesterona, estrógenos y testosterona), de las hormonas corticoesteroidales (cortisol y aldosterona) y precursor de las sales biliares que son esenciales en la absorción de algunos nutrientes lipídicos y vía principal para la excreción de colesterol corporal, entre otras funciones (Figura 13).

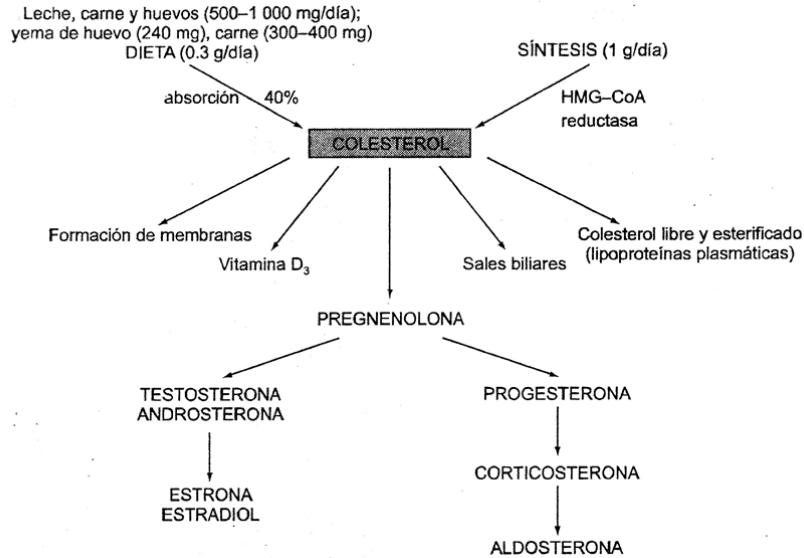


Figura 13. Utilización del colesterol. El colesterol tiene funciones estructurales, es precursor de la síntesis de algunas hormonas y facilita algunas reacciones.¹²

El colesterol existe en forma libre ó no esterificado, su grupo -OH se encuentra sin reaccionary existeformando un éster con el grupo ácido de una proteína por acción de algunas enzimas; depende del tamaño y la densidad de la proteína al que se encuentre esterificado el colesterol, para determinar si es colesterol HDL o LDL.

Normalmente, dos terceras partes del colesterol total del plasma esta esterificado, entre 66 y 75% de colesterol en el plasma es transportado por la lipoproteínas de baja densidad (LDL); entre el 15 y 25% está ligada a la lipoproteína de alta densidad (HDL).¹²

4.3.1. Síntesis de colesterol¹⁵

El organismo obtiene el colesterol a través de dos vías: la vía endógena y la vía exógena.

4.3.1.1. Vía endógena.¹⁵

La vía endógena, es la síntesis de colesterol en las células animales a partir de su precursor, el acetato, en su forma activada acetil-coenzima A. Un poco más de la mitad del colesterol corporal se origina por síntesis, cerca de 700mg/dl, 10% de la síntesis la aporta el hígado, el intestino delgado otro 10%, prácticamente todos los tejidos que contienen células nucleadas pueden sintetizar colesterol; la fracción microsomal (retículo endoplásmico) y citosólica de la célula es la principal responsable de esta síntesis.

La biosíntesis del colesterol puede dividirse en cuatro etapas.

1.- Formación HMG-CoA y mevalonato a partir de A-CoA.

Inicialmente se condensan dos moléculas de acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA en una reacción catalizada por una enzima tiolasa citosólica. Como alternativa, en el hígado el acetoacetato formado en el interior de la mitocondria por la vía de la cetogénesis difunde al citosol y puede activarse a acetoacetil-CoA mediante la acetoacetil-CoA sintetasa, lo cual requiere de ATP y CoA (coenzima A) Figura 7. La acetoacetil-CoA se condensa con una molécula adicional de acetil-CoA en una reacción catalizada por la HMG-CoA sintasa para formar HMG-CoA.

La HMG-CoA se convierte en mevalonato por una reducción en dos etapas mediante el NADPH catalizada por la HMG-CoA reductasa (enzima microsomal que cataliza el paso limitante de la velocidad en la vía de la síntesis del colesterol) Figura 23.

2.- Formación de unidades isoprenoides activas.

El mevalonato se fosforila mediante el ATP para formar varios intermediarios fosforilados activos. El difosfato de isopentenilo (unidad isopreniodes activa), se forma mediante descarboxilación. Figura 14.

3.- Formación del escualeno a partir de seis moléculas isoprenoides.

Es la condensación de tres moléculas de difosfato de isopentenilo para formar difosfato de farnesilo. Esto acontece mediante una isomerización del difosfato de isopentenilo que implica un desplazamiento de doble enlace para formar difosfato de dimetilalilo, seguido de la condensación con otra molécula de difosfato de isopentenilo para formar el intermediario de 10 carbonos, el difosfato de geranilo. La condensación subsecuente con el difosfato de isopentenilo forma difosfato de farnesilo. Dos moléculas de difosfato de farnesilo se condensan por el extremo difosfato mediante una reacción que comprende primero la eliminación de pirofosfato inorgánico para formar difosfato de pre-escualeno, seguida por una reducción por NADPH con eliminación del radical de pirofosfato inorgánico restante. El compuesto resultante es el escualeno. (Figura 15).

4.- Formación de lanosterol a partir de escualeno.

El escualeno posee una estructura muy similar al núcleo esteroide. Antes de que tenga lugar el cierre del anillo, el escualeno se convierte, en escualeno 2,3-epóxido por la escualeno epóxidasa (oxidasa de función mixta) en el retículo endoplásmico. En el transcurso de la formación del anillo y mediante una reacción catalizada por la oxido-escualeno: lanosterol ciclasa, el grupo metilo en carbono (C)₁₄ se transfiere a C₁₃ y el grupo metilo localizado en C₈ se transfiere a C₁₄.

El lanosterol se convierte en colesterol.

Esta última etapa tiene lugar en las membranas del retículo endoplásmico e involucra cambios en el núcleo esteroide y en la cadena lateral. El grupo metilo en C₁₄ se oxida a CO₂ para formar 14-desmetilo lanosterol. De igual manera se eliminan dos grupos metilo adicionales en C₄ para producir cimosterol. El Δ^{7,24}-colestadienol se forma a partir del cimosterol mediante el desplazamiento de un doble enlace entre C₈ y C₉ a las posiciones C₈ y C₇. En este punto se forma el desmosterol. Por último la producción del colesterol tiene lugar con la reducción del doble enlace de la cadena lateral, si bien esto puede acontecer en cualquier etapa de su conversión. No se conoce el orden exacto en que proceden las etapas descritas (Figura15).

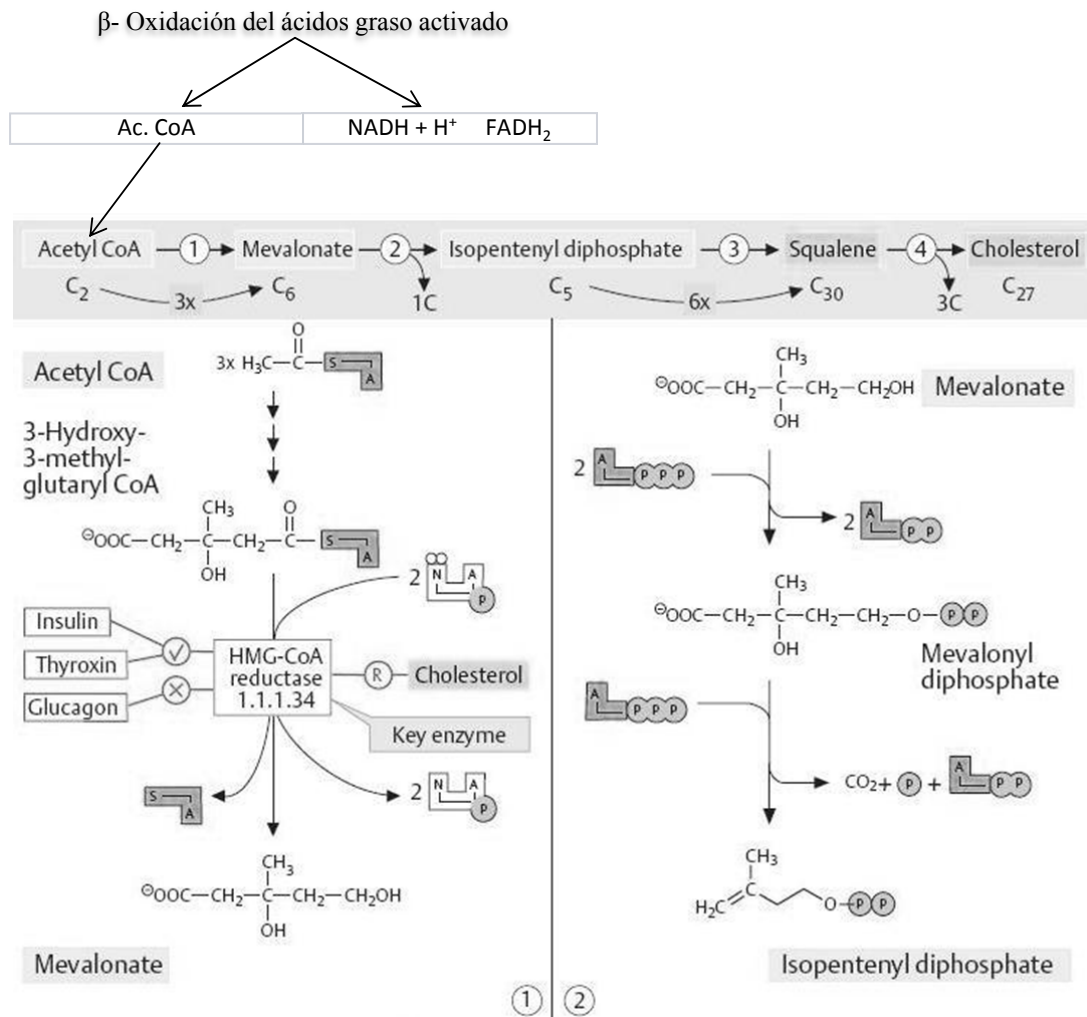


Figura 14. Síntesis del colesterol. La biosíntesis del colesterol se puede dividir en cuatro etapas; 1.- la acetil-CoA forma HMG-CoA y mevalonato, 2.- El mevalonato forma unidades isoprenoides activas.¹⁰

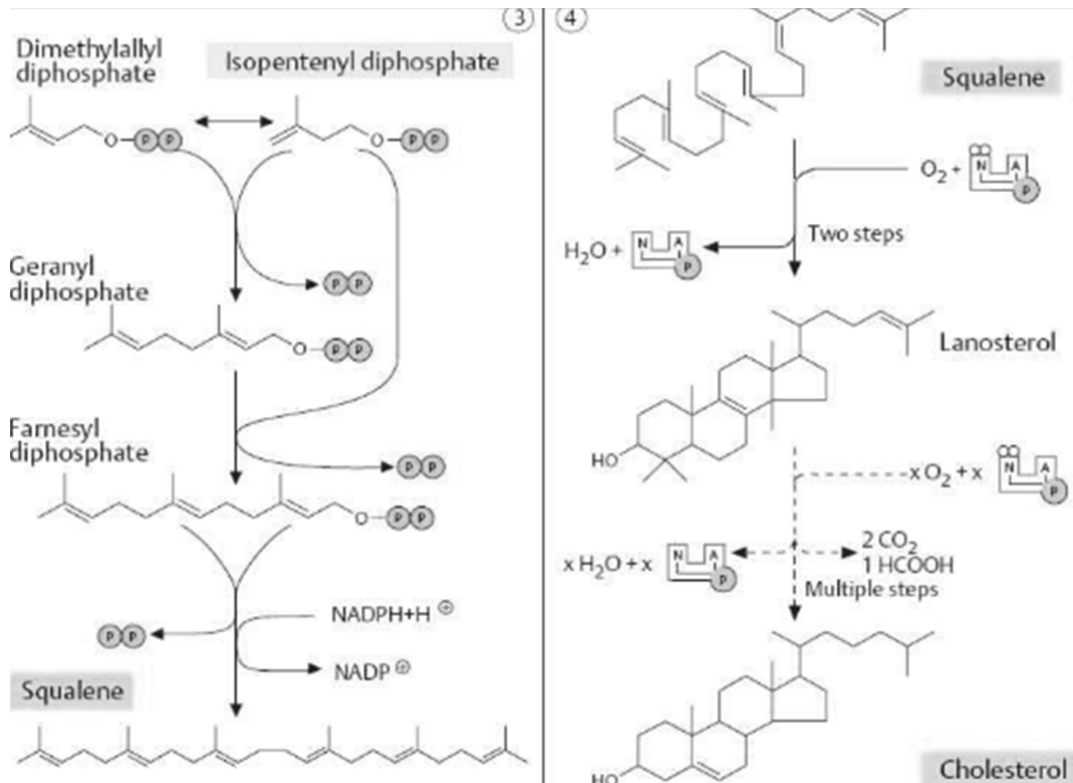


Figura 15. Síntesis del colesterol. Las dos últimas etapas de la biosíntesis del colesterol son: 3.- Seis unidades isoprenoides forman el escualeno; 4.- El escualeno se convierte en lanosterol y este en colesterol¹⁰

4.3.1.2. Vía exógena.^{9, 11, 15.}

La vía exógena o absorción de colesterol contenido en los alimentos exclusivamente en los de origen animal, mayoritariamente la yema de huevo, hígado, lácteos, cerebro y carnes rojas (Figura 13).

Todos los tejidos del organismo, requieren continuamente metabolitos y compuestos energéticos que son suministrados por los alimentos pero de manera irregular y variable.

La digestión comienza en la cavidad oral, donde los alimentos son triturados de manera mecánica por los dientes y química por las enzimas digestivas para la reducción de tamaño del alimento a moléculas pequeñas capaces de incorporarse al metabolismo celular. En el estómago, la comida es degradada adicional y minuciosamente con el ácido gástrico y las enzimas digestivas, después los alimentos pasan al intestino delgado donde ocurre la mayor parte de la digestión y la absorción se da cuando el quimo entra al duodeno y es mezclado adicionalmente con la bilis, que emulsifica las grasas, neutraliza el quimo y es usada para excretar productos de desecho tales como la bilirrubina, los ácidos biliares, el jugo pancreático, fabricado por el páncreas y enzimas intestinales de la mucosa alcalina.

Los principales lípidos de la dieta son los triglicéridos, colesterol, ésteres de esteroles y fosfolípidos. Los lípidos son poco solubles en el agua, en el estómago tienden a separarse en una fase aceitosa, son emulsionados en el intestino delgado (duodeno) con ayuda de las sales biliares para formar pequeñas gotitas de lípidos revestidas por estas sales que permiten el acceso a sustratos de las enzimas lipolíticas hidrosolubles, formando pequeños agregados moleculares conocidos como micelas, el tamaño de estas estructuras es bastante pequeño como para difundir entre las microvellosidades y permitir la absorción de los lípidos en disolución.

Los triglicéridos no suelen ser muy eficaces en la formación de micelas, pero los 2-monoglicéridos lo son para constituir micelas mixtas con ácidos biliares, gran parte de la superficie de las micelas está cubierta por sales biliares, con la cara no polar orientada hacia el interior y la cara polar hacia el exterior, las micelas son importantes para la absorción de las grasas y difunden entre las microvellosidades que forman el borde en cepillo, además esta membrana, contiene algunas proteínas transportadoras de ácidos grasos, el colesterol puede difundir a través de la membrana plasmática luminal, pasando ésta y los lípidos pueden captarse con bastante rapidez.

Una proteína citoplasmática de ácidos grasos los transporta al retículo endoplásmico liso de las células epiteliales intestinales y una proteína fijadora de esteroides lo hace con el colesterol. Los 2-monoglicéridos vuelven a esterificarse con los ácidos grasos para reconstituir triglicéridos y el colesterol se esterifica de nuevo en su mayor parte (Figura 16).

Los lípidos reprocessados se acumulan en las vesículas del retículo endoplásmico liso, los fosfolípidos cubren las superficies externas de estas gotitas lipídicas, conocidas como quilomicrones, que se expulsan de la célula mediante exocitosis. Los quilomicrones son demasiado grandes para atravesar la membrana basal que reviste a los capilares de la mucosa. Sin embargo sí entran en los vasos quilíferos que poseen perforaciones lo suficientemente grandes como para permitir su paso, abandonando así el intestino y entrando a la linfa, principalmente a través del conducto torácico y llegan a la circulación venosa.

Cuando los quilomicrones alcanzan la circulación periférica, penetran en los capilares del tejido adiposo y las células musculares, donde la lipoproteína lipasa (LPL) hidroliza los triglicéridos (aprox. el 90%) de los quilomicrones y forman los quilomicrones remanentes, solo se pierde cerca de 5% de los ésteres del colesterol; que continúan circulando hasta ser captados por los hepatocitos (Figura 16).

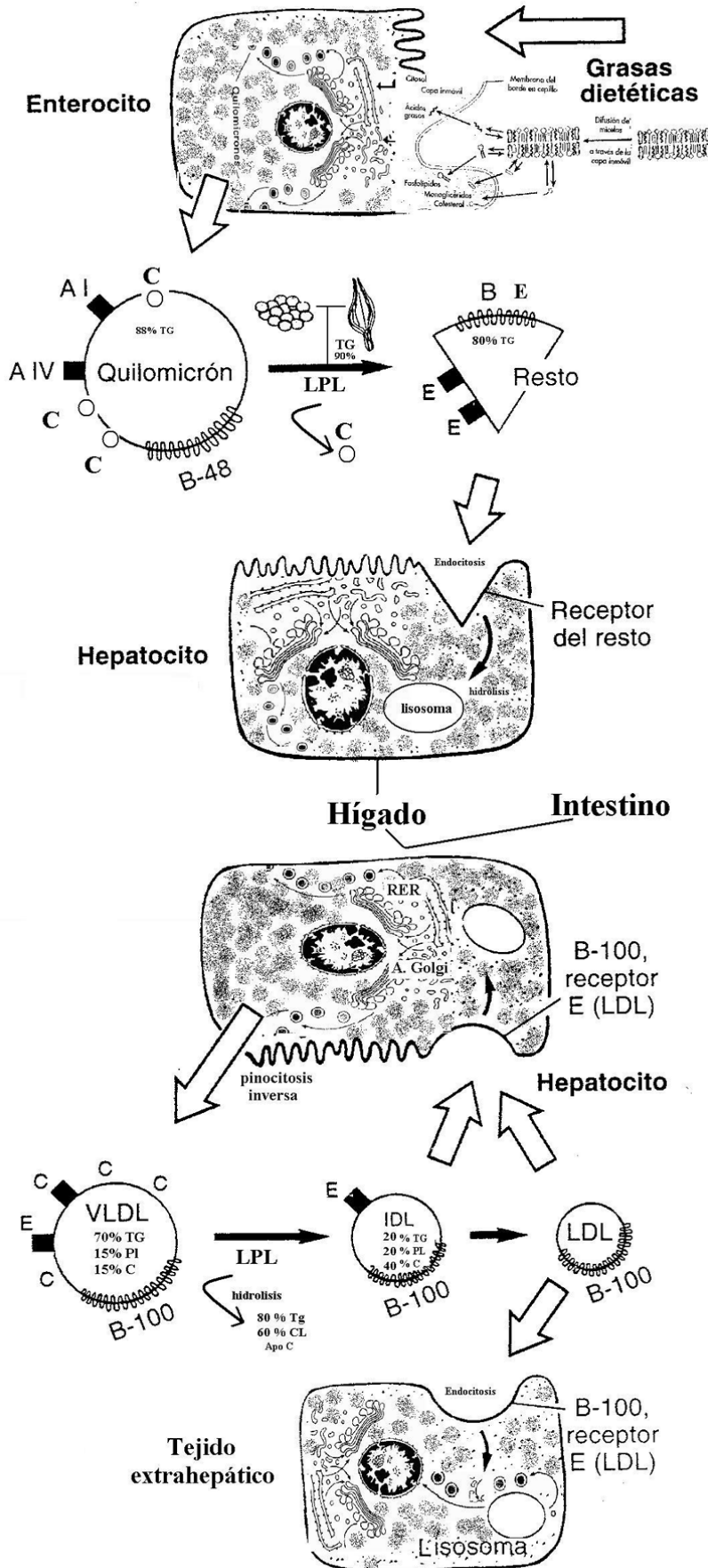


Figura 16. Metabolismo de las lipoproteínas. El 90% de los lípidos de la dieta son triglicéridos (TG), fosfolípidos (PL), colesterol (C) y ésteres del colesterol (EC) que se hidrolizan con sales biliares y movimientos peristálticos del intestino; la lipasa digiere las grasas hidrolizando el enlace éster y liberando los ácidos grasos de los extremos dando 2.monoacilglicerol, para poder pasar al enterocito; una vez dentro del intestino se vuelven a unir formando quilomicrones que pasan a la sangre transportando TG, PL,C y EC por el sistema linfático.

Una vez en la sangre son captados por células hepáticas, musculares y los adipocitos; una enzima química denominada lipoproteínlipasa (LPL), hidroliza aproximadamente el 90% la grasa de triglicéridos de los quilomicrones resultando de esta pérdida los restos de quilomicrones que son captados por células hepáticas donde se da la síntesis de VLDL que sale del hígado hasta la circulación donde la misma LPL que transformó los quilomicrones en restos de quilomicrones hidroliza ahora los triglicéridos del núcleo de las VLDL para producir colesterol IDL y LDL para ser utilizada por el tejido extrahepático.^{9,11,15.}

Una vez que el resto de quilomicrón es captado por sus receptores hepáticos, sus componentes se vuelven a empaquetar en una partícula de VLDL, un proceso para el que es necesaria la apo B100. La partícula de VLDL sale del hígado hasta la circulación y la misma LPL que transformó a los quilomicrones en restos de quilomicrones hidroliza ahora los triglicéridos del núcleo de las VLDL para producir colesterol IDL, la LPL escinde los residuos de acil-graso unidos al glicerol, generando tres moléculas de ácido graso libre por cada molécula de glicerol.

Los ácidos grasos son rápidamente captados por las células musculares para la obtención de energía y almacenamiento. Después, a través de la interacción de apo E y el receptor de LDL del hígado, parte de las partículas de IDL son reabsorbidas en el hígado, mientras que otras son aún más hidrolizadas por la lipasa hepática para producir el LDL colesterol, todavía más compacto. Estas partículas de LDL salen después a la circulación para transportar sus moléculas energéticas grasas por todo el organismo (Figura 16). Las LDL contienen fundamentalmente colesterol y apo B100, y normalmente sólo entre el 4% y el 8% de su masa está constituida por triglicéridos. En los tejidos extra hepáticos se degrada aproximadamente 30% de las LDL y 70% en el hígado.

4.3.2. Transporte reverso del colesterol (TRC)

Las HDL se sintetizan en el hígado y en el intestino, sin embargo, las HDL recién secretadas, provenientes del intestino carecen de apo C y apo E, y solo contienen apo A. Por tanto, la apo C y E se sintetizan en el hígado y se transfieren de las HDL hepáticas a las HDL intestinales, una vez que estas últimas ingresan al plasma. Una función importante de las HDL consiste en actuar como reservorio de la apo C y E necesarias para el metabolismo de los quilomicrones y las VLDL.

La catálisis a cargo de la LCAT convierte a los fosfolípidos y colesterol superficiales en esteres de colesterilo y lisolectina. Los esteres de colesterilo no polares se movilizan hacia el interior hidrófobo de la bicapa, mientras que la lisolectina se transfiere a la albúmina plasmática. La reacción continúa para generar un núcleo no polar que empuja y separa la bicapa hasta que forma una HDL esférica y pseudomicelar, cubierta por una película superficial de lípidos no polares y apolipoproteínas. Por lo tanto el sistema de la LCAT participa en la eliminación del exceso de colesterol no esterificado, presente en las lipoproteínas y en los tejidos. El hígado constituye el sitio final de la degradación de los esteres de colesterilo de las HDL. La concentración de las HDL varía de manera recíproca

a las concentraciones plasmáticas de triacilglicerol, y directamente con la actividad de la lipoproteinlipasa.¹⁵

El regreso de colesterol proveniente de las células periféricas hacia el hígado para su excreción o reciclaje se da por el transporte reverso del colesterol (TRC).

La primera etapa del TRC es la salida de colesterol de las células. Las HDL, particularmente la subfracción pre-β1 capta el colesterol de la membrana celular, es enseguida esterificado por la LCAT. Esta esterificación provoca que el colesterol pierda su carácter anfipático transformándose en una molécula hidrofóbica. En consecuencia, los ésteres de colesterol abandonan la superficie de la lipoproteína que lo transporta para situarse en el interior de la partícula, aumentando el tamaño de la misma.

El colesterol esterificado puede ser intercambiado por triglicéridos provenientes de lipoproteínas que contienen la apo B, principalmente VLDL e IDL. El intercambio de lípidos hidrofóbicos está facilitado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Además de los lípidos hidrofóbicos, los fosfolípidos de las HDL son transferidos hacia las VLDL por la proteína de transporte de fosfolípidos (PLTP).

Los triglicéridos de las HDL₂ provenientes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos son entonces hidrolizados por la lipasa hepática. Esta hidrólisis, en asociación con la actividad PLTP, disminuye el tamaño de las HDL₂ transformándolas en HDL₃ y en partículas pre-β1 que pueden reiniciar el ciclo de captación de colesterol (Figura 17).³⁶

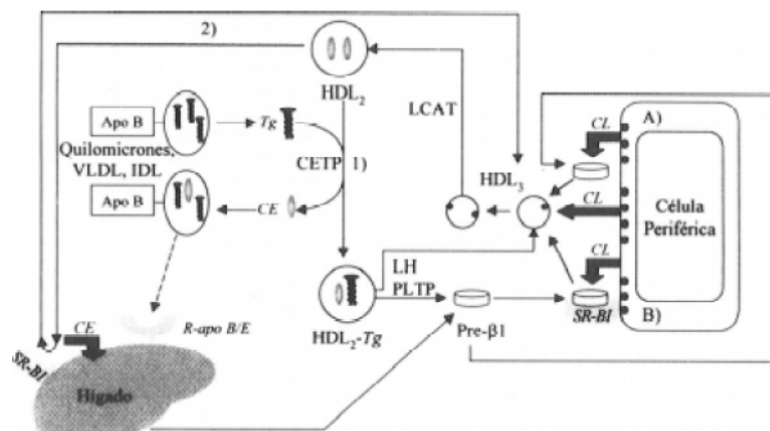


Figura 17. Esquema del mecanismo del transporte reverso de colesterol. Los aceptores primarios (partículas pre-β1 o HDL3 en menor proporción) captan el colesterol libre (CL) excedente de las células periféricas por A) contacto simple con la membrana celular, o B) por medio del receptor SR-BI. La incorporación de colesterol en los aceptores primarios de colesterol y la esterificación del mismo por la LCAT, dan origen a aumentos progresivos del tamaño de la lipoproteína, generando sucesivamente HDL₃ y HDL₂. El colesterol esterificado (CE) puede seguir dos rutas: 1) por acción de la CETP es intercambiado por triglicéridos (Tg) provenientes de las lipoproteínas que contienen apo B, principalmente VLDL e IDL llegando así al hígado para su reciclamiento o excreción, gracias al receptor hepático B/E o, 2) es eliminado directamente de la lipoproteína por un mecanismo en el que interviene el receptor hepático SR-BI, generando así HDL de menor tamaño capaces de reiniciar el ciclo. La lecitina hidrolasa (LH) hidroliza los triglicéridos de las HDL captados por la ruta 1). Esta hidrólisis en asociación con la actividad PLTP, regenera los aceptores primarios de colesterol.³⁶

El colesterol obtenido de los alimentos requiere de varios días para alcanzar el equilibrio con el colesterol plasmático y varias semanas para hacerlo con el colesterol tisular. El colesterol sin esterificar en plasma y el hígado se equilibra en horas, ya que se intercambia y se transporta con rapidez entre las membranas celulares y las lipoproteínas plasmáticas (Figura 18).¹⁵

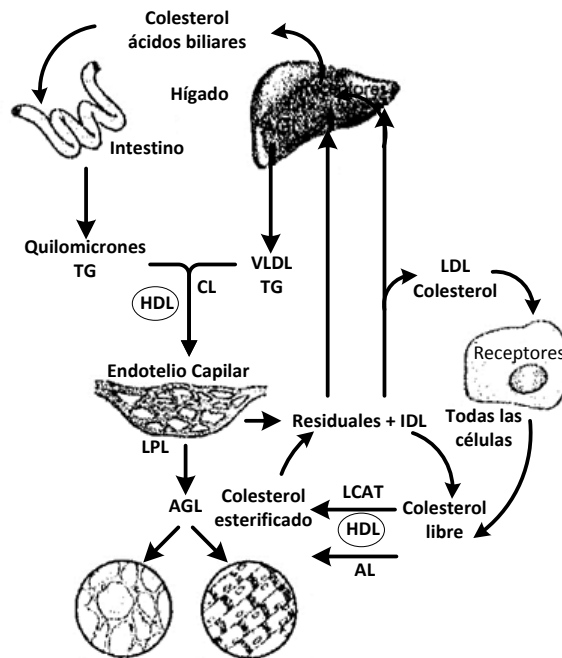


Figura 18. Metabolismo y regulación de los lípidos. El colesterol ingerido y el sintetizado por hígado e intestino, es utilizado para las diversas funciones, dentro de las células, para algunas reacciones y formación de hormonas etc., el colesterol restante es transportado por el Transporte Reverso del Colesterol hacia el hígado y se excreta en el hígado como tal o como ácidos biliares.^{10,12.}

4.3.3. Regulación de colesterol:

- Captura por los receptores de las lipoproteínas con colesterol.
- Captura en la membrana celular del colesterol libre proveniente de las lipoproteínas abundantes en colesterol.
- Síntesis del colesterol.
- Hidrólisis de los ésteres de colesterol mediante la enzima colesterol éster hidrolasa.

4.3.4. Disminución de colesterol:

- Salida del colesterol de la membrana de los hepatocitos hacia las lipoproteínas con baja concentración de colesterol, en particular hacia las HDL₃ o las HDL- pre β , promovida por la Lecitin Colesterol Acil Transferasa.
- Esterificación del colesterol a cargo de la ACAT (acil-CoA: colesterol aciltransferasa).
- Utilización del colesterol para la síntesis de otros esteroides como las hormonas, o de ácidos biliares en el hígado.

La regulación de la síntesis del colesterol se ejerce cerca del inicio de la vía, en el paso de la HMG-CoA reductasa (Figura 14). La síntesis del colesterol también se inhibe por la captura del colesterol de las LDL a través del receptor. La administración de insulina o de hormona tiroidea incrementa la actividad de HMG- CoA reductasa, en tanto que glucagón y los glucocorticoides la disminuyen. La enzima existe tanto en forma activa como en inactiva, y ambas pueden interconvertirse de manera reversible mediante mecanismos de fosforilación- desfosforilación, alguno de los cuales pueden depender de adenosin monofosfato cíclico(cAMP).

Finalmente el colesterol ingresa al hígado y es excretado como tal o como ácidos biliares.

Diariamente se elimina del cuerpo cerca de 1g de colesterol. Aproximadamente la mitad se excreta en las heces después de su conversión en los ácidos biliares; el resto como tal. Mucho del colesterol secretado en la bilis se reabsorbe, se estima que al menos una parte del colesterol que sirve como precursor de los esteroides fecales proviene de la mucosa intestinal. El coprostanol es el principal esteroide de las heces, se forma a partir del colesterol por acción de las bacterias en el intestino grueso.

Una gran proporción de las sales biliares excretadas en la bilis se reabsorbe hacia la circulación portal, se captura en el hígado y se excreta de nuevo en la bilis; esto se conoce como circulación entero hepática. En las heces se excretan las sales biliares no reabsorbidas, o sus derivados.^{15, 19.}

4.4. Lipoproteínas.¹⁸

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares, compuestos por proteínas y lípidos que sirven en el plasma como transporte de colesterol y otros lípidos, por todo el organismo hacia sus destinos correspondientes. Son esféricas (<5-1000nm), hidrosolubles, formadas por un núcleo de lípidos apolares (colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres) cubiertos con una capa externa polar formada por fosfolípidos, colesterol libre y apoproteínas que atraviesan el espesor de la membrana (Figura 19).

Se organizan de manera que los grupos polares se orientan hacia el medio acuoso del exterior. Se sintetizan y secretan por hígado e intestino.

Solubilizan a los lípidos muy hidrofóbicos y contienen receptores que regulan la entrada y salida de determinados lípidos en las células blanco.

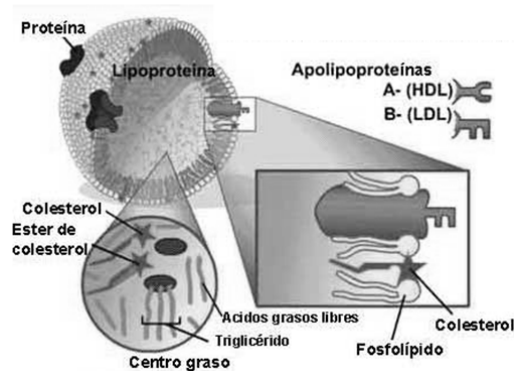


Figura 19. Estructura de las lipoproteínas. Son complejos macromoleculares, compuestos por proteínas y lípidos sirven como transporte.⁹

4.4.1. Apolipoproteínas (Proteínas de las lipoproteínas).^{18, 19, 34.}

Las apolipoproteínas, son proteínas específicas que componen a las lipoproteínas y tienen diversos comportamientos. Poseen varias funciones y entre ellas está unir los lípidos en las lipoproteínas, ser ligandos para unir las lipoproteínas a sus receptores, actuar como inhibidores para las interacciones con el receptor de lipoproteínas, modular la actividad enzimática en el metabolismo de las lipoproteínas y actuar como cofactores para el transporte de lípidos entre las lipoproteínas. Basados en un criterio alfabético, las apolipoproteínas pueden agruparse en familias que incluyen miembros de diferente estructura, función y carácter metabólico (Tabla 2). Aunque las más importantes y más estudiadas son apoproteínas Apo-A, Apo-B, Apo-C y últimamente se habla de la importancia de Apo-E, también están descritas otras apolipoproteínas, que no necesariamente tienen importancia cardiovascular (apo-D, apo-F, apo-H, apo-J, apo-L, apo-M)

4.4.1.1. La Apolipoproteína A (apo-A).

Existen 4 proteínas en esta familia, Apo A-I, Apo A-II, Apo A-IV y Apo A-V.

Apo A-I se encuentra en las HDL y en los quilomicrones. Es la apolipoproteína más abundante en el plasma. Los niveles plasmáticos de Apo A-I correlacionan positivamente con la concentración de HDL-Colesterol y se encuentran en el rango de 1.0-1.5 g/l. Es sintetizada en el hígado e intestino como un precursor proteico, el cual es degradado hasta su forma madura en plasma. Participa activamente en el transporte reverso de colesterol.

Apo A-II se encuentra principalmente en HDL y en los quilomicrones. Es el segundo componente proteico de mayor concentración de HDL. Se encuentra también en plasma pero en menor concentración respecto de Apo A-I, entre 0.3–0.5 g/l. Es la única apolipoproteína plasmática dimérica y la función específica de la Apo-II no está claramente especificada, pero se cree que interviene en la regulación de la actividad de la lipasa hepática.

La Apo A-IV se puede encontrar unida a lipoproteínas, unida a los quilomicrones y HDL ó en forma libre en el plasma concentraciones mínimas (0.15-0.2 g/l). Participa también en el transporte reverso de colesterol, favoreciendo la interacción entre el HDL y las células.

De Apo A-V se sabe poco, pero parece ser un determinante importante de los niveles de triglicéridos.

4.4.1.2. La apolipoproteína B.

Es una proteína de alto peso molecular, presente en los quilomicrones y lipoproteínas VLDL y LDL. Su concentración, correlaciona en forma directa con los valores de colesterol total y colesterol HDL. Existen en el plasma dos formas moleculares llamadas Apo B100 y Apo B48.

Apo B100 es una de las proteínas más grandes que existen en el plasma. Es sintetizada en el hígado y secretada dentro de las VLDL, su concentración en plasma está en el rango de 0.8-1.0 g/l y juega un papel importante como molécula ligando para LDL y su receptor además participa en la regulación de los niveles de colesterol a nivel sanguíneo. Apo B48 es 48% similar en su secuencia de aminoácidos a de Apo B 100, los niveles plasmáticos normales de esta son 50 veces menores respecto de la concentración de Apo B 100 (aproximadamente 0.5 g/l) y presenta un marcado incremento durante el periodo postprandial. Es sintetizada en el intestino y es una molécula esencial para la formación de quilomicrones.

4.4.1.3. La Apolipoproteína C (apo-C).

Existen tres integrantes de esta familia, Apo C-I, C-II y C III, son una familia de proteínas de bajo peso molecular, pero que difieren en su tamaño molecular, composición de aminoácidos y su función. Las apolipoproteínas C, son sintetizadas en mayor proporción en el hígado y en menor proporción en intestino; están presentes en lipoproteínas que integran triglicéridos, como los quilomicrones, VLDL y HDL. La Apo C, mantiene el equilibrio dinámico entre HDL, quilomicrones y VLDL, en plasma.

Apo C-I, es la apolipoproteína más pequeña capaz de activar la enzima lecitincolesterolacetiltransferasa (LCAT) en procesos *in vitro*.

Apo C-II, está distribuida en forma variable en las diferentes lipoproteínas. Es muy importante en la regulación del metabolismo de los triglicéridos, es un cofactor esencial para la actividad de la lipasa lipoproteica, y es determinante en el catabolismo de los quilomicrones y la VLDL. La concentración plasmática en sujetos normales es muy baja (0.03 g/l).

Apo C-III, está presente en plasma en su forma glicosilada. La concentración plasmática en sujetos normales es muy baja de 0.15 g/l. Existen tres isoformas identificables C-III0, C-III1 y C-III2, según su punto isoeléctrico, el cual depende de las moléculas de ácido siálico a las que esté unido, tanto Apo C-II como C-III participan en la regulación de la lipasa lipoproteica, generando un efecto de inhibición sobre ella.

4.4.1.4. La Apolipoproteína E (apo-E).

La Apo E, se encuentra en las VLDL y LDL y en la subfracción HDL1 de las HDL. La concentración plasmática normal es de 0.03 - 0.07 g/l y se llega a incrementar 2 a 3 veces por hiperlipoproteinemia. La Apo E se encuentra en los humanos en tres isoformas, llamadas E2, E3 y E4, diferenciadas por la sustitución de un solo aminoácido en dos posiciones específicas de la secuencia que generan seis fenotipos, tres homocigotos (E2/E2, E3/E3 y E4/E4), y tres heterocigotos (E2/E3, E2/E4 y E3/E4), distribuidos en forma variable en la población. El fenotipo E3/E3 es el más común y se relaciona con población normal (más del 60 % de la población) y el E2/E2 es el más raro y sirve como criterio absoluto de hiperlipoproteinemia tipo III.

La Apo E, es reconocida por su receptor específico (presente en el hígado y responsable del catabolismo de los residuos de quilomicrones) y por el receptor LDL (que también une a Apo B 100) la isoforma E2 no es reconocida por ningún tipo de receptor.

Proteínas	Niveles g/l	Lugar de síntesis	Proteína lipídica	Función	Niveles elevados
------------------	------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------	-------------------------

Apo A					
Apo A-I	1.0-1.5		HDL y QL	Participación activa en el transporte reverso del colesterol	
Apo A-II	0.3-0.5	Hígado e intestino		Regulación de la actividad de la lipasa hepática	Riesgo reducido de cardiopatía coronaria
ApoA-IV	0.15-0.2		QL y HDL Forma libre	Participación en el transporte reverso del colesterol favoreciendo la reacción HDL-célula	
Apo A-V				Determinante importante los niveles de triglicéridos	
Apo B					
ApoB100	0.8-1.0	Hígado	QL VLDL IDL y	Molécula ligando para receptor de LDL. Regulación del colesterol sanguíneo	Riego de cardiopatía coronaria
Apo B-48	0.5	Intestino	LDL	Molécula esencial para la formación de quilomicrones	
Apo C					
Apo C-I				Activa la LACT	
Apo C-II	0.03	Hígado e intestino	QL VLDL y	Regulación del metabolismo de los triglicéridos Cofactor para la actividad de la lipasa	Acumulación de quilomicrones y triglicéridos
Apo C-III	0.15		HDL	Regulación de lipasa lipoproteica (inhibición)	
Apo D				Se encuentra únicamente en las HDL pero aun no se identifica su papel	
Apo E	0.03- 0.07	Hígado	VLDL LDL HDL y QL	Catabolismo de los residuos de quilomicrones. Transporte de triglicéridos al hígado.	Hiperlipidemia

Tabla 2. Clasificación de las Apolipoproteínas

4.4.2. Clasificación de las lipoproteínas.^{18, 35.}

La diversidad en la estructura y función de las lipoproteínas han propiciado que se clasifiquen en diferentes formas.

Es posible separar a las lipoproteínas del plasma con base en sus características fisicoquímicas, como densidad, tamaño, carga y contenido de apolipoproteínas. Según la densidad, por ultra-centrifugación las lipoproteínas se clasifican 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) (Figura 20). Estas difieren entre sí en tamaño composición (Tabla 3) y función.

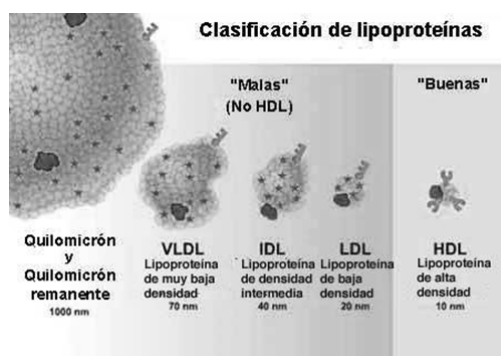


Figura 20. Clasificación de las lipoproteínas. Las lipoproteínas se clasifican con base en sus características fisicoquímicas, como densidad, tamaño, carga y contenido de apolipoproteínas⁹

Características	QM	Remanente de QM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Fuente	Intestino	QM	Hígado	VLDL	VLDL	Hígado, Intestino, VLDL, QM
Diámetro (nm)	90-100	45-150	30-90	25-30	25-30	<5-25
Densidad	< 0.95	<0.019	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.019-1.21
Apoproteína (%)	1-2	6-8	7-10	11	21	32-70
Total de Lípidos (%)	98-99	92-94	90-93	89	79	30-68
Triglicéridos (%)	88	80	56	29	13	2-13
Fosfolípidos (%)	8	11	20	26	26	43-83
C. Libre (%)	1	4	8	9	10	6-17
C. Ester (%)	3	-	15	34	48	29-34
Ac Grasos Libres	-	1	1	1	1	0-6

Tabla 3. Clasificación de las lipoproteínas

4.4.2.1. Quilomicrones.^{12, 15.}

Los quilomicrones, se encuentran, en el quilo formado en el sistema linfático que drena el intestino. Los quilomicrones transportan en la circulación todos los lípidos dietéticos.

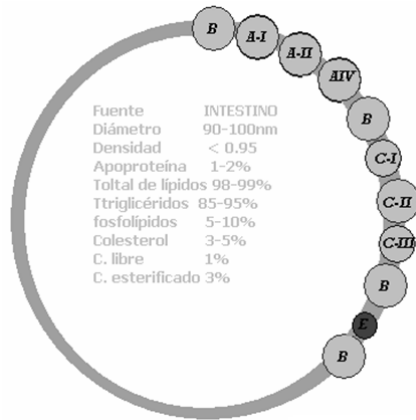


Figura 21. Estructura del quilomión

El núcleo o centro de la partícula, está ocupado por lípidos neutros (colesterol, triglicéridos) mientras que la superficie lipídica está ocupada por apolipoproteínas, fosfolípidos y colesterol no esterificado.¹²

La composición de lípidos y apolipoproteínas de los quilomicrones, depende del lugar de procedencia. Los quilomicrones aislados de la linfa, contienen una cantidad menor de proteína y mayor de fosfolípidos que los obtenidos del plasma.

Los quilomicrones formados en el epitelio intestinal durante la absorción de las grasas contienen lípidos celulares recién sintetizados, formados a partir de ácidos grasos libres, monoglicéridos y éster de colesterol derivado de la hidrólisis intraabdominal de las grasas dietéticas y ácidos biliares(Figura 21).

El catabolismo de los quilomicrones se inicia con su interacción con la lipoproteín-lipasa extrahepática en la superficie del endotelio capilar del tejido adiposo y músculo; esta interacción inicia un proceso de deslipidación, mediante el cual se hidrolizan los triglicéridos y los fosfolípidos, la Apo C pasa a la lipoproteína de alta densidad y de este proceso se forman los remanentes de quilomión.

4.4.2.2. Remanente de quilomicrones.^{12, 15.}

Los remanentes de quilomicrones se forman a partir de los quilomicrones por acción de la lipoproteín-lipasa que resulta en la pérdida de aproximadamente 90% del triacilglicerol y la pérdida de la Apo C. Están formados fundamentalmente por ésteres de colesterol de la dieta. Contienen Apo B y Apo E, tiene aproximadamente la mitad del diámetro del quilomicron progenitor como consecuencia de la pérdida de triglicéridos y desde el punto de vista de la composición porcentual, es relativamente abundante en triglicéridos y colesterol(Figura22). Estos remanentes de quilomicron sufren endocitosis por el hígado donde, los ester de colesterilo y los triglicéridos restantes de la hidrólisis se hidrolizan y metabolizan (Figura16) para formar, VLDL, IDL, LDL y HDL.

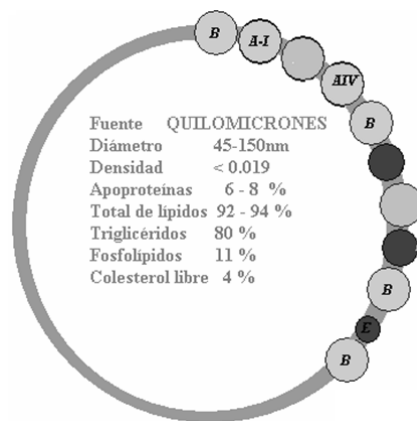


Figura 22. Estructura del remanente de quilomicron. Se forman parte de los quilomicrones y tiene aproximadamente la mitad del diámetro del quilomicron progenitor, abundante en triglicéridos, colesterol y fosfolípidos.¹²

4.4.2.3. Lipoproteína de densidad muy baja (VLDL).^{12, 15.}

Las células de hígado e intestino secretan VLDL. Las lipoproteínas se identifican primero en las vesículas del retículo endoplásmico liso de la parte luminal de la célula, que constituye un lugar de acilación activa de monoacilglicéridos con derivados de acil-coA de ácidos grasos. A continuación, las partículas de lipoproteínas son transferidas a los organelos de Golgi y abandonan las células a través de un proceso de pinocitosis inversa (Figura 23).

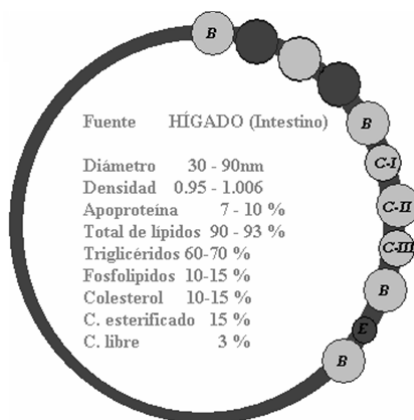


Figura 23. Estructura de la lipoproteína de muy baja densidad. La estructura similar a la del quilomicron y se adapta al modelo general de las lipoproteínas pero de diferente tamaño, contiene una cantidad muy pequeña de Apo C y Apo B esencial para su síntesis, además de ácidos grasos no esterificados endógenos para la síntesis de sus triglicéridos.¹²

4.4.2.4. Lipoproteína de densidad intermedia (IDL).^{12, 15.}

Esta fracción, se produce durante la transición de la lipoproteína de densidad muy baja a lipoproteína de densidad baja (Figura24).La primera etapa de degradación de la VLDL termina con la formación de lipoproteína de densidad intermedia(Figura16).

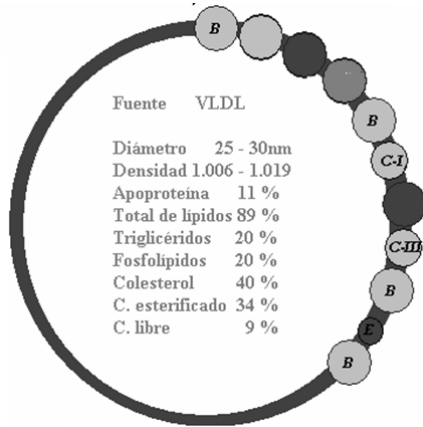


Figura 24. Estructura de la lipoproteína de densidad intermedia. La VLDL pierde aproximadamente 80% de su triglicérido y alrededor de 60% de su colesterol libre y fosfolípidos por acción hidrolítica de la lipoproteína-lipasa. La Apo C pasa a otras lipoproteínas, predominante a las de alta densidad.¹²

4.4.2.5. Lipoproteína de baja densidad (LDL)^{12, 15.}

La lipoproteína de baja densidad, constituye aproximadamente un 50% de la masa total de lipoproteínas en el plasma humano (Figura25).

Aunque la LDL se deriva principalmente de la IDL, otros posibles orígenes de esta, residen en los quilomicrones y su síntesis directa en el hígado o intestino, o en ambos.

Después de su unión a los receptores, la LDL penetra en la célula por endocitosis y sufre una hidrólisis debida a la acción de las enzimas lisosómicas (Figura16). El colesterol intracelular libre resultante regula a continuación varias actividades: 1) Anula la actividad de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimaA reductasa (HMG-CoA-reductasa),probablemente reduciendo la síntesis enzimática; 2) Activatodavía más la aciltransferasa de acil-CoA-colesterol, la cual a su vez reesterifica el colesterol libre; 3) Reduce la síntesis de los receptores de la LDL.

Por lo tanto, la LDL puede degradarse principalmente en lugares extrahepáticos, con participación de factores aun no descubiertos.

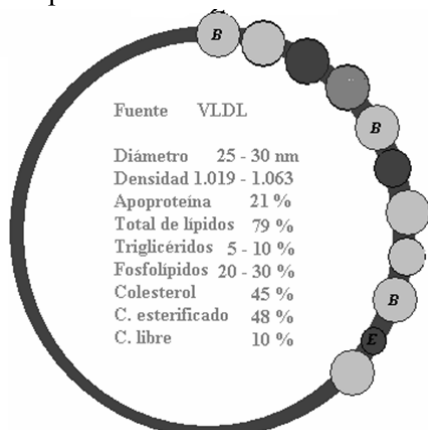


Figura 25. Estructura de la lipoproteína de baja densidad. Más del 95% de la proteína de la LDL está formada por la Apo B, mientras que en el ámbito de densidad correspondiente a la LDL sólo se detectan cantidades muy pequeñas de Apo C.¹²

4.4.2.6. Lipoproteína de densidad alta (HDL)^{12, 15.}

Las partículas de HDL nacientes son ensambladas en el hígado e intestino y después son secretadas a la circulación en forma de partículas que consisten casi exclusivamente en fosfolípidos y Apo A1(Figura 26). Como las partículas nacientes de HDL contienen poco o nada de colesterol, está preparada para eliminar el colesterol que encuentra en las células periféricas cuando transita por la circulación.

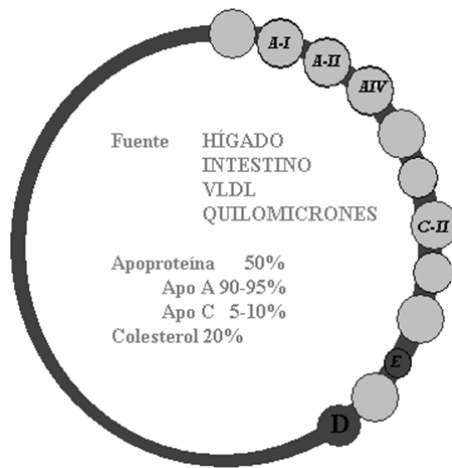


Figura 26. Estructura de la lipoproteína de alta densidad.

Un 50% de la masa total de la lipoproteína de densidad alta es proteína; de dicha cantidad la Apo A constituyen entre un 90 y 95 % y la Apo C, aproximadamente entre 5 y 10 %. El colesterol constituye alrededor de 20 % de la masa de la HDL y los fosfolípidos, 40 %. Normalmente, solo se detectan indicios de triglicéridos.¹²

La HDL queda a menudo separada en subclases, (Tabla 4) que difieren en composición y tamaño de partícula. Esta lipoproteína se sintetiza tanto en el hígado como en el intestino. La partícula de HDL, sufre un intercambio continuo de proteína en la circulación entre la HDL y la VLDL recién formada. Además, entre las partículas de HDL y los tejidos tiene lugar claramente un intercambio de colesterol libre y de fosfolípidos, y se genera éster de colesterol en la lipoproteína a través de la acción de la lecitincolesterolaciltransferasa.

	HDL ₁	HDL ₂	HDL ₃	HDL pre-β
Diámetro	20-25nm	10-20nm	5-10nm	<5nm
Densidad	1.019-1.063	1.063-1.125	1.125-1.210	<1.21
Apoproteína	32 %	33 %	57 %	70 %
Total de lípidos	68 %	67 %	43 %	30 %
Triglicéridos	2 %	16 %	13 %	-
Fosfolípidos	53 %	43 %	46 %	83 %
C. esterificado	34 %	31 %	29 %	-
c. libre	11 %	10 %	6 %	17 %

Tabla 4. Clasificación de HDL¹⁵

5. ATEROSCLEROSIS.^{9,33,38.}

El patólogo alemán Marchand, en 1904 introdujo el término aterosclerosis; Athere del griego que significa "papilla", y Sklero también del griego que quiere decir duro. El término hace alusión a los componentes blando y duro de la placa aterosclerótica que identifica a esta entidad, ya que la aterosclerosis es el engrosamiento de las paredes vasculares por el depósito de colesterol y el desarrollo de una respuesta inflamatoria.

Literalmente aterosclerosis quiere decir endurecimiento arterial y se reconocen anatomopatológicamente tres tipos:

Aterosclerosis: Que compromete arterias de mediano y gran calibre caracterizada por lesiones denominadas placas de ateroma. Responsable en los adultos del 95% de los infartos de miocardio, 70% de los accidentes vasculares cerebrales y 80% de los síndromes isquémicos de los miembros inferiores.

Arteriosclerosis o arterioloesclerosis: Compromete pequeñas arterias y arteriolas viscerales, íntimamente relacionada con la hipertensión arterial y procesos vasculíticos y autoinmunes.

Arteriosclerosis de Monckeberg: Descrita en 1803 compromete la capa media de las grandes arterias principalmente de los miembros y se caracteriza por fibrosis y calcificación de las mismas sin estenosis significativa ni isquemia pero facilita la formación de aneurismas.

La aterosclerosis puede considerarse como un proceso multifactorial, en el que intervienen factores ambientales y genéticos.

Los niveles elevados de colesterol sérico ó hipercolesterolemia, y específicamente, colesterol de la fracción de las LDL, constituyen uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo del proceso aterogénico.

La aterosclerosis es de alguna manera, una inflamación crónica ya que en la aterogénesis se identifica:

- Un componente inflamatorio
- Un componente proliferativo
- Un componente trombótico

Las células que participan en estos procesos son:

- Endotelio
- Macrófagos (proveniente de monocitos)
- Células musculares lisas
- Linfocitos

5.1. Fisiopatología de la aterosclerosis^{23, 24.}

La aterosclerosis se desarrolla típicamente en ciertos sitios de predilección. Estos sitios son los puntos de bifurcación de las arterias que están sujetas a un flujo turbulento (Figura 27).

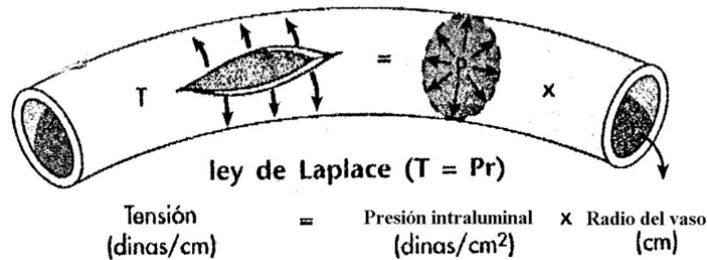


Figura 27 Ley de Laplace

Esta ley establece que la tensión parietal (T) es proporcional de modo directo a la presión transmural (P) y al radio del vaso (r) e inversamente proporcional al grosor de la pared vascular. Donde la fuerza tiende a abrir una hendidura longitudinal.²³

La tensión se puede definir como la fuerza que tiende a separar a las miofibrillas en cm, mientras que se define como estrés parietal a la fuerza que tiende a separar las miofibrillas en varias direcciones (cm²).

El proceso aterogénico comienza cuando las lipoproteínas LDL son captadas por el endotelio del vaso sanguíneo, donde son modificadas químicamente, dando lugar a las LDL oxidadas (LDLox), que dañan directamente el endotelio provocando su disfunción, alterando la membrana celular y modificando su permeabilidad, facilitando así la entrada pasiva de partículas lipoprotéicas en la íntima de la arteria; uno de los parámetros asociados con la disfunción de la célula endotelial es el aumento de la adherencia y migración al espacio subendotelial de los monocitos y linfocitos T, lo que produce como consecuencia la expresión en el endotelio de moléculas específicas de adhesión como la selectina E, la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM-1), y de proteínas quimiotácticas como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Una vez que los monocitos y los linfocitos T alcanzan la íntima, las LDLox de origen endotelial participan en la transformación del monocito a macrófago y su activación.

Los macrófagos activados captan el LDLox y esta captación no está regulada por el nivel intracelular de colesterol, lo que permite la acumulación excesiva de colesterol esterificado en vesículas lipídicas que se depositan en el citoplasma y que confieren al macrófago el aspecto de célula espumosa.

La presencia masiva de células espumosas en la íntima, constituye la primera lesión morfológicamente visible, la cual se observa como una estría grasa. Los macrófagos activados o células espumosas liberan una gran variedad de moléculas: mitógenos como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), citocinas como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1) y sustancias quimiotácticas como MCSF y MCP-1, estas moléculas inducen el reclutamiento de nuevos monocitos y linfocitos y la migración de células del músculo liso de la media hacia la íntima vascular, donde estimulan su proliferación, la síntesis de tejido conectivo y la liberación de factores de crecimiento y mediadores de inflamación. Asimismo, los macrófagos activados liberan especies reactivas derivadas del oxígeno como H_2O_2 y O^{2-} , con gran capacidad para oxidar las LDL del vaso.

En la lesión aterosclerótica temprana, los factores liberados por el endotelio, el músculo liso y las células espumosas van a actuar de forma autocrina y paracrina, provocando una amplificación en cascada de los fenómenos descritos hasta este momento.^{33, 38, 39.}

Debido a la acumulación elevada de macrófagos en la íntima del vaso, el endotelio sufre una distorsión mecánica, que se acompaña de la lesión química producida por los lípidos oxidados, los radicales libres del oxígeno y las proteasas liberadas por los macrófagos; de este modo, los macrófagos pueden erosionar la superficie endotelial, causando micro-ulceraciones (Fig.28).³³

La lesión del endotelio permite a las plaquetas adherirse a la pared arterial, liberando nuevos mitógenos y citocinas que contribuyen a la migración y proliferación del músculo liso.

Finalmente, la estría grasa se transforma en una placa fibrosa que irrumpe en el interior del vaso y que, en función del grado de desarrollo que ésta alcance, limitará en menor o mayor grado el flujo sanguíneo.²²

La degeneración necrótica de la placa ateromatosa, debida a la acumulación de lípidos y residuos de células muertas en un estadio más avanzado de la patología, favorece la trombosis característica de las placas complejas.⁴⁰

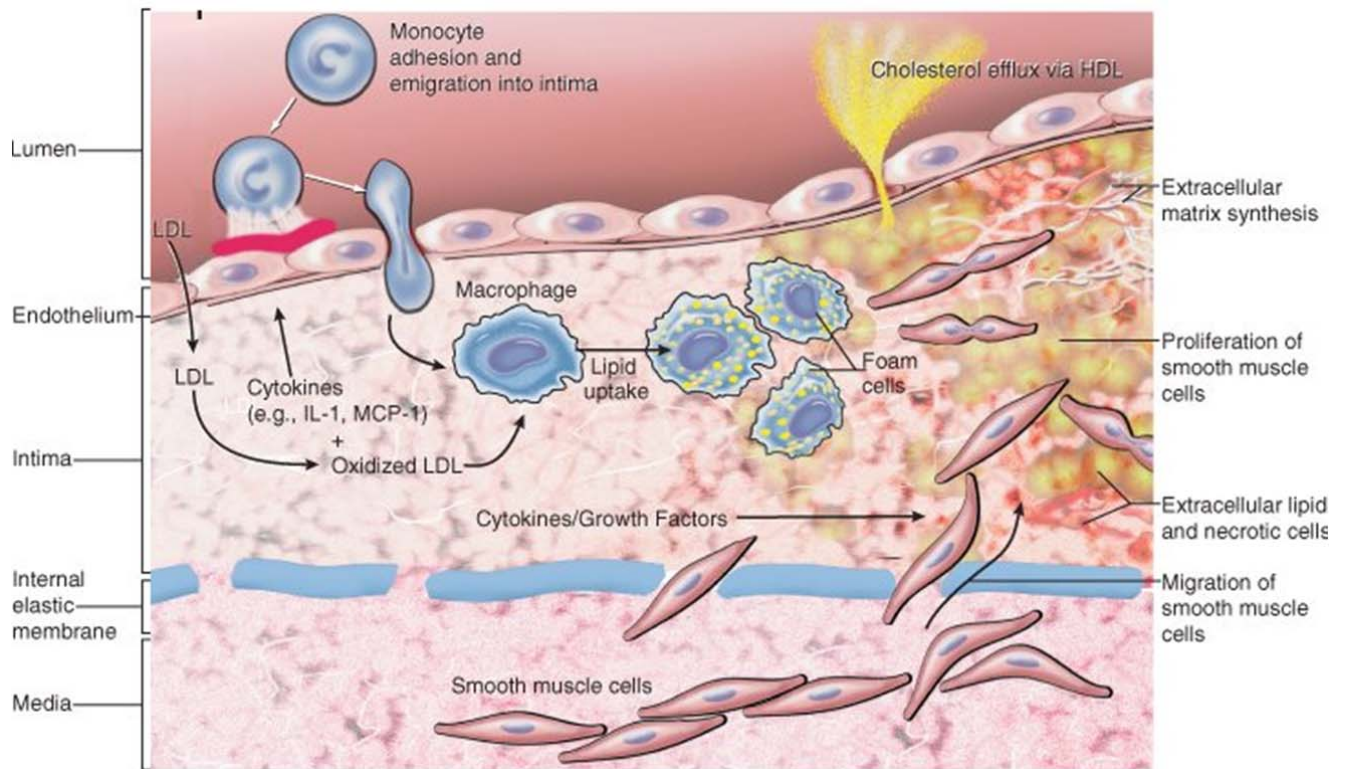


Figura 28. Formación de la placa de ateroma. La aterosclerosis o "endurecimiento de las arterias" puede progresar hasta un cierre total (oclusión) de los vasos, cuyas paredes se vuelven menos elásticas debido a la acumulación de lípidos, macrófagos y demás sustancias mitógenas que provocan la formación del ateroma.³³

5.2. Clasificación de la aterosclerosis según la American Heart Association.³³

Su fundamento se da de acuerdo al momento del desarrollo en la formación del ateroma (Figura29):

- Tipo I: Inicial, macrófagos y células espumosas.
- Tipo II: Estría grasa, lípidos intracelulares.
- Tipo III: Pre-ateroma.
- Tipo IV: Ateroma, tipo II y acúmulos de lípidos extracelulares.
- Tipo V: Fibroateroma, núcleo de lípidos y capa fibrosa.
- Tipo VI: Complicada, defecto en la superficie, hemorragia o trombo.
- Tipo VII. Calcificada
- Tipo VIII. Fibrosa.

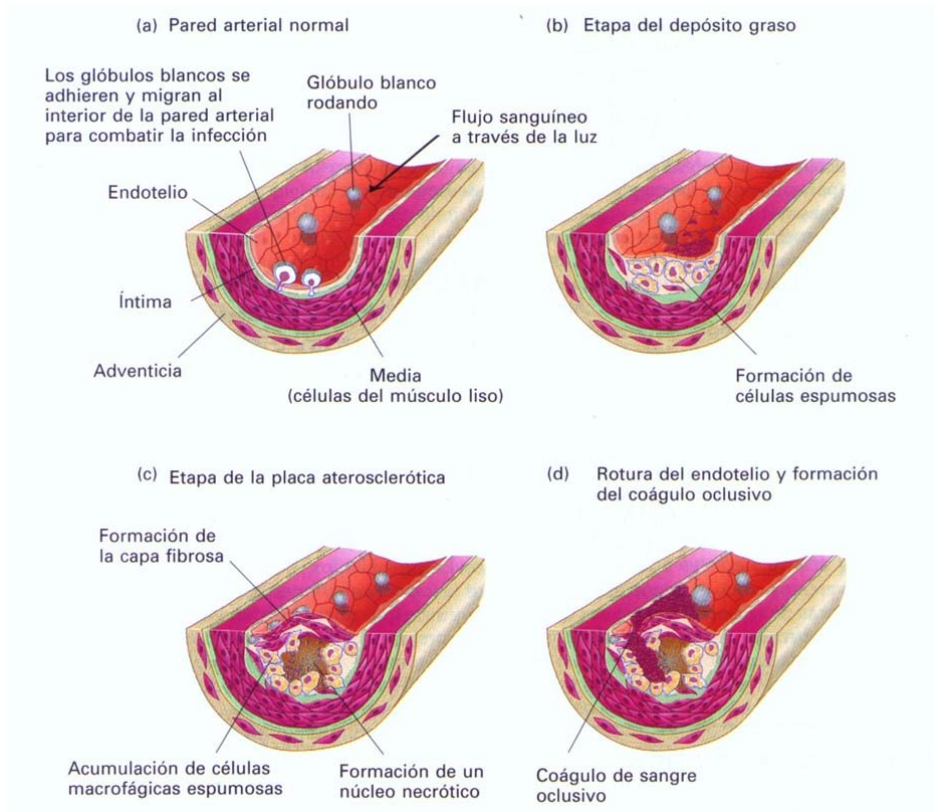


Figura 29. Progreso de la aterosclerosis. En el desarrollo de la aterosclerosis, las diferentes etapas van dando su clasificación dependiendo del tamaño y características que va adquiriendo la pared del vaso afectado.³⁴

5.3. En la historia natural de la aterosclerosis existen tres etapas:^{23, 33, 34, 41.}

- A) Fase pre-proliferativa. Se inicia en la infancia, con la infiltración de grasa de la pared vascular, debido a la disfunción del endotelio de la pared vascular, la cual puede ser detectada en vasos periféricos comúnmente, de personas con factores de riesgo para enfermedad coronaria, tan pronto como en la primera década de la vida, es asintomática.
- B) Fase proliferativa. La iniciación de la lesión ocurre en la adolescencia, cuando las células endoteliales, activadas por factores de riesgo, expresan moléculas de adhesión y quimiotácticas que reclutan leucocitos como son monocitos y linfocitos T. En este periodo aparecen estrías grasas por acumulación de lípidos extracelulares (principalmente partículas de LDL oxidadas) en la capa íntima y la media.

Dichas lesiones de estrías grasas, por lo general se encuentran en la aorta en la primera década de la vida, en las arterias coronarias en la segunda década y en las arterias cerebrales en la tercera o cuarta décadas. Los macrófagos son el inicio del desarrollo de la lesión aterosclerótica; secretan citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento que amplifican el reclutamiento de leucocitos, lo que ocasiona migración y proliferación de células de músculo liso. En estadios tardíos, la carga de lípidos tóxicos resulta en apoptosis y depósito de colesterol como cristales en la placa aterosclerótica. Esta etapa también es asintomática y potencialmente reversible, si se controlan los factores de riesgo.

C) Fase ateromatosa. Afecta a adultos y ancianos; existe hiperplasia de la íntima y de la media, se forman los ateromas y se calcifican; pueden presentar ulceración en la superficie luminal y hemorragia. La placa puede ocupar una proporción incrementada de la luz vascular y restringir el flujo sanguíneo. Clínicamente, se manifiesta en corazón, cerebro, riñón y extremidades. El evento clínico más serio es el infarto del miocardio, que ocurre con la ruptura de la placa. El trombo resultante puede ocluir completamente la luz del vaso, y la isquemia causar daño permanente en el tejido miocárdico. Si el área afectada del corazón es extensa o está localizada en una región crítica, el resultado puede ser fatal (Figura 30).

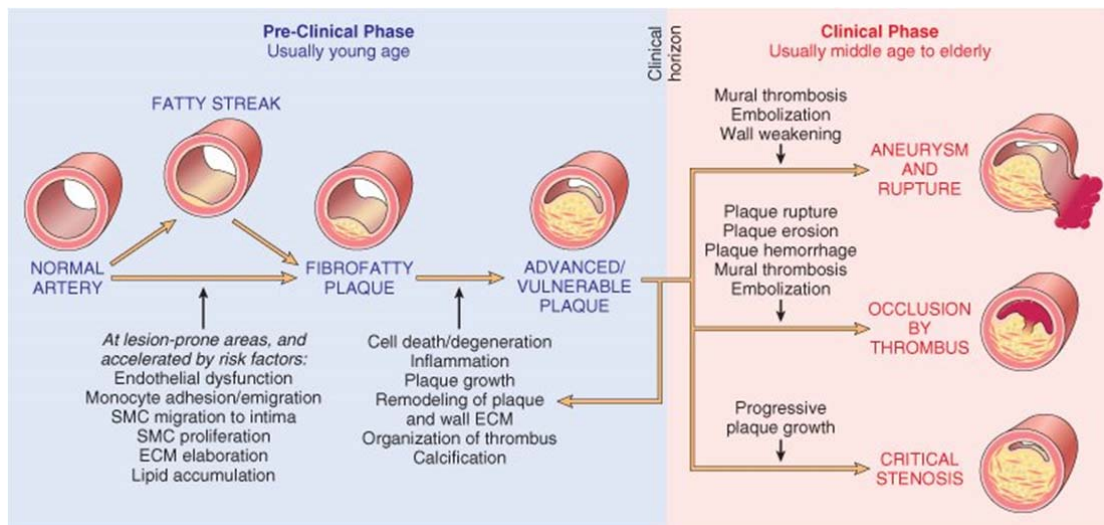


Figura 30. Complicaciones clínicas que produce la aterosclerosis. En la fase preclínica no hay síntomas es fácilmente reversible hasta que avanza a ser una placa vulnerable que da paso a la fase clínica, cuando hay ruptura de la placa y se desencadenan síntomas según el lugar de la obstrucción.³⁴

La ruptura local de la placa, ocasiona la formación de trombos y émbolos, hemorragias por ruptura de la envoltura fibrosa y la aparición de aneurismas por atrofia de la media vascular.

La aterosclerosis puede afectar prácticamente cualquier órgano. Los síntomas dependen del lugar donde se desarrolla la aterosclerosis, el corazón, el cerebro, las piernas o casi en cualquier parte del organismo (Figura 30, 31).

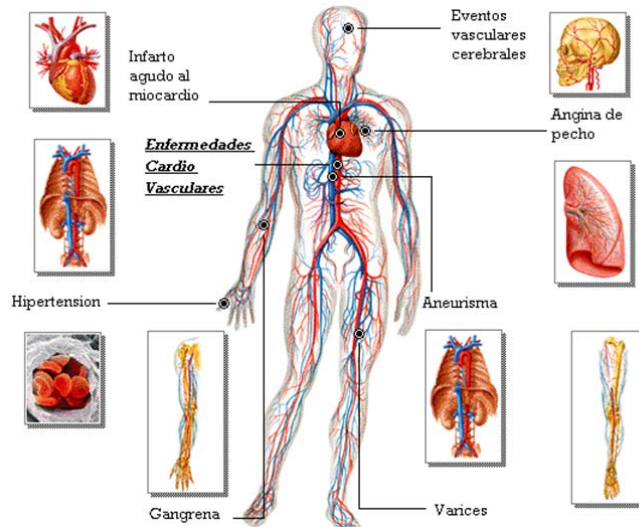


Figura 31. Enfermedades derivadas de la aterosclerosis. La enfermedad se desarrolla según el lugar de obstrucción de la circulación.⁹

Dado que la aterosclerosis disminuye de manera importante la luz de una arteria, las zonas del organismo que ésta alimenta pueden no recibir suficiente sangre y en consecuencia, el oxígeno necesario. El primer síntoma del estrechamiento de una arteria, puede ser un dolor o un calambre en los momentos en que el flujo de sangre es insuficiente para satisfacer las necesidades de oxígeno. Por ejemplo, durante el ejercicio, una persona puede sentir dolor de pecho (angina), debido a la falta de oxígeno en el corazón; o mientras camina, pueden aparecer calambres en las piernas (claudicación intermitente), debido a la falta de oxígeno en las extremidades. Estos síntomas se desarrollan gradualmente a medida que el ateroma constriñe la arteria. Sin embargo, cuando se produce una obstrucción súbita, los síntomas aparecen inmediatamente.

Por lo general la aterosclerosis es asintomática hasta que se desarrollan alguna de sus complicaciones. Entre estas se encuentran la angina de pecho, infartos agudos al miocardio, eventos vasculares cerebrales (EVC), hipertensión arterial e insuficiencia arterial periférica, entre otros (Figura31).

5.4. Factores de riesgo^{23, 42.}

Los factores de riesgo se clasifican de acuerdo a su importancia, en independientes mayores que son hábitos o rasgos hereditarios, en predisponentes que empeoran a los independientes y condicionales que solamente son asociados.

5.4.1. Clasificación

5.4.1.1. Factores de riesgo independientes mayores.

Puede ser un comportamiento o hábito (fumar, sedentarismo), un rasgo hereditario (historia familiar), una variable para-clínica (nivel sérico elevado de colesterol)Tabla 5.

Factores de riesgo independientes mayores
Tabaquismo
Colesterol total sérico elevado
Colesterol-LDL sérico elevado
Colesterol-HDL sérico bajo
Diabetes mellitus
Edad avanzada

Tabla 5. Factores de riesgo mayores e independientes para enfermedad arterosclerosa.²³

5.4.1.2. Factores Predisponentes.⁴⁵

Son aquellos que empeoran a los factores de riesgo independientes (Tabla 6).

Factores Predisponentes
Obesidad (IMC>30kg/m2)
Inactividad física
Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
Características étnicas
Factores psicosociales
Circunferencia de la cintura en hombres >102 cm y en mujeres > 88 cm

Tabla 6. Factores de riesgo predisponentes. Son los que potencian a los factores de riesgo independientes⁴⁵

5.4.1.3. Factores Condicionales.⁴⁵

Son asociados con riesgo aumentado de enfermedad aterosclerosa, aunque su relación causal, independiente y contribución cuantitativa no están bien documentadas (Tabla 7)

Factores Condicionales
Triglicéridos séricos elevados
Partículas pequeñas densas de LDL
Homocisteína sérica elevada (>10nmol/L)
Lipoproteína (a) sérica elevada (>20mg/dL)
Factores protrombóticos (por ej.: fibrinógeno, factores VII y VIII)
Marcadores inflamatorios (por ej.: proteína C-reactiva)
Índices de función fibrinolítica (t-PA, PAI-1)
Resistencia a la insulina con hiperinsulinemia
Infección por Chlamydia

Tabla 7. Factores de riesgo condicionales⁴⁵

5.4.2. Mecanismo de los factores de riesgo

5.4.2.1. Fumadores²³

El tabaquismo se asocia fundamentalmente con los fenómenos isquémicos agudos, probablemente porque su mecanismo de acción sea la trombosis sobreañadida y el vasoespasmo, además de favorecer el desarrollo de la aterosclerosis.

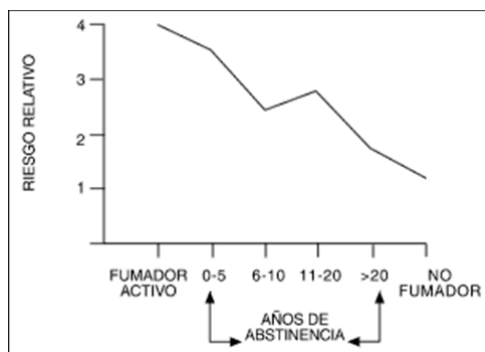


Figura 32. Riesgo relativo de los fumadores es decir incidencia acumulada en expuestos/incidencia acumulada en no expuestos respecto a sujetos que dejaron de fumar después de sufrir un infarto al miocardio, en años.²³

La nicotina estimula la liberación de catecolaminas y facilita la liberación de neurotransmisores en los nervios simpáticos de los vasos sanguíneos. La liberación de estas catecolaminas, contribuye al aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial asociadas al consumo de tabaco, y los efectos directos e indirectos sobre las plaquetas y los componentes celulares de las paredes de los vasos sanguíneos pueden contribuir a la aterogénesis. Se ha informado también, que la nicotina es directamente citotóxica para las células endoteliales vasculares. El efecto de los oxidantes del humo del cigarrillo sobre las

LDL en plasma, puede ser importante en la relación entre el tabaco y la patogenia de la aterosclerosis (Figura 32).

5.4.2.2. Hiperlipemias (aumento de una o varias fracciones lipídicas en la sangre).²³.

Se definen como aquellas que tienen una agregación familiar. Pueden afectar a un 5% de la población y aumentan el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular prematura, pudiendo encontrarse hasta en un 40% de los supervivientes de un infarto de miocardio.

1. La hipercolesterolemia familiar heterocigota se manifiesta desde el momento del nacimiento, observándose la presencia de lesiones ateroscleróticas a partir de la adolescencia. Menos del 20% de los varones con hipercolesterolemia familiar alcanzan los 70 años de edad, como consecuencia de la muerte por enfermedad coronaria (Figura 33). Por tanto, el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar es un buen predictor del riesgo de cardiopatía isquémica y puede establecerse en la niñez.

2. La hiperlipemia familiar combinada se manifiesta con elevaciones de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos, de manera no siempre simultánea y variable a lo largo del tiempo. Habitualmente, las concentraciones de HDL son bajas (Figura 34). Entre los familiares es frecuente el hallazgo de diferentes fenotipos hiperlipémicos. Estas características y la existencia de antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura constituyen la base del diagnóstico de esta enfermedad. La presencia de hiperlipemia se puede detectar también en la infancia.

3. La hipercolesterolemia poligénica es la forma más común de hipercolesterolemia primaria y se atribuye a la intervención de distintos genes, cada uno con un efecto relativamente pequeño sobre el aumento en las concentraciones de LDL. Está estrechamente modulada por factores ambientales y los rasgos hereditarios son menos evidentes. Las personas jóvenes con hipercolesterolemia poligénica pueden tener las concentraciones de colesterol normales o ligeramente elevadas y la hipercolesterolemia se puede expresar más tardíamente. El diagnóstico debe sospecharse en cualquier persona con cifras de colesterolemia de 280 a 320 mg/dl y con concentraciones de triglicéridos normales (Tabla 8).

<i>Entidad</i>	<i>Lípido(s)</i>
Hipercolesterolemia poligénica	CT ↑, TG ↑ →
Hipercolesterolemia familiar combinada	CT ↑, TG ↑
Hipercolesterolemia familiar monogénica	LDL ↑

Hipertrigliceridemia familiar monogénica	TG ↑, CT →
Hipertrigliceridemia esporádico	TG ↑
Disbetalipoproteinemia	CT ↑, TG ↑
Deficiencia de LLP o su cofactor C-II	TG ↑ ↑ ↑
Hipertrigliceridemia combinada	CT ↑, TG ↑

Tabla8. Clasificación de las hiperlipemias. La alteración de los lípidos sanguíneos, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de baja densidad (VLDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), no se da de igual forma en todos los hiperlipémicos, hay variaciones (→ normal, ↑ alto) y combinaciones que diferencian las Hiperlipemias.²³

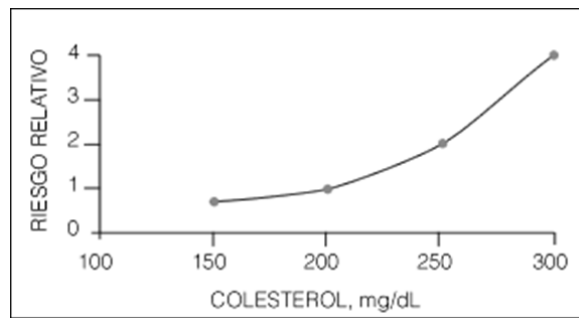


Figura 33.El colesterol como factor de riesgo.

Riesgo relativo de los hipercolesterolemicos es decir incidencia acumulada en expuestos/incidencia acumulada en no expuestos contra las concentraciones de colesterol sanguíneo en mg/dl.²³

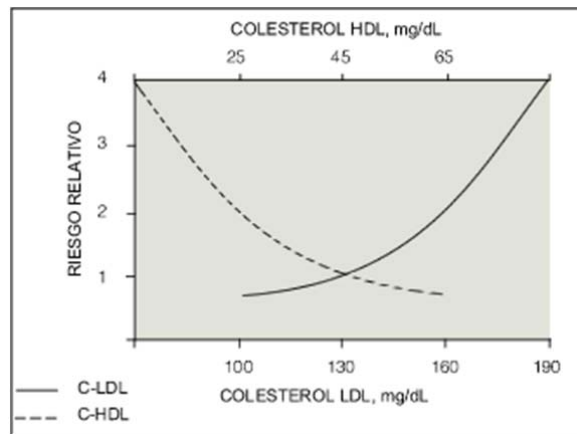


Figura 34.Colesterol LDL, colesterol-HDL y riesgo coronario²³. Riesgo relativo de las concentraciones de LDL y HDL, es decir incidencia acumulada en expuestos/incidencia acumulada en no expuestos respecto a las concentraciones de cada uno de estos en mg/dl.²³

5.4.2.3. Diabéticos.^{23, 43.}

La diabetes mellitus, tiene un elevado riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Produce cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica e ictus, es la causa más importante de morbi-mortalidad en la población diabética, especialmente en diabetes tipo 2 (Figura 35).

La aterosclerosis y la diabetes mellitus, en interacción con los factores genéticos y ambientales conducen a la aparición de las alteraciones vasomotoras, los estados protrombóticos y proinflamatorios, la proliferación de la pared arterial y, finalmente, la aterosclerosis. El diabético normalmente tiene un exceso en la producción de radicales libres de oxígeno. Durante la hiperglicemia, las lipoproteínas se glucosilan y se oxidan, lo que las vuelve tóxicas a los macrófagos, además de procoagulantes y proinflamatorias. Las plaquetas también pueden glucosilarse, lo que las hace más propensas a la adherencia.

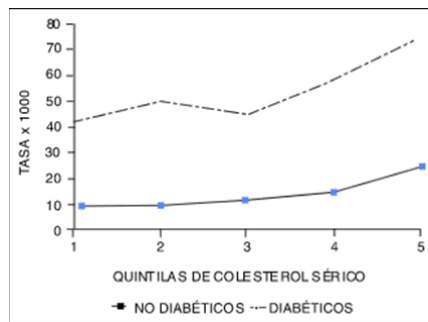


Figura 35. Diabetes y mortalidad por cardiopatía coronaria. Indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada 1.000 habitantes, durante un período determinado (generalmente un año) contra quintas partes de una población estadística ordenada de menor a mayor en el colesterol sérico.²³

5.4.2.4. Personas mayores de 65 años.^{30, 34.}

En personas mayores de 65 años, se presenta una incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica alta, esta enfermedad constituye la principal causa de muerte. Las personas mayores de 65 años presentan, con frecuencia, colesterolemia elevada y prevalencia más alta de otros factores de riesgo.

Los últimos estudios de intervención en prevención primaria y secundaria han demostrado que una reducción de la colesterolemia, disminuye la morbimortalidad cardiovascular, así como la mortalidad total en personas mayores de 65 años.

5.4.2.5. Triglicéridos séricos elevados.^{64, 66.}

Los triglicéridos se asocian al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica de manera independiente de los niveles de colesterol total y colesterol-HDL, debido a que afectan directamente sobre cada una de las etapas del transporte reverso del colesterol.

Particularmente, se observaron modificaciones en las características fisicoquímicas y funcionales de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), encargadas de la salida de colesterol libre de las membranas celulares. Las anormalidades en el transporte reverso del colesterol, causadas por la hipertrigliceridemia, contribuyen a la hipótesis que asocia la elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos con la aterosclerosis.

Además, los triglicéridos son considerados como marcadores para el aumento de las lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos y se correlaciona estrechamente con la presencia de dos elementos aterogénicos que son la presencia de partículas pequeñas y densas de colesterol-LDL, así como la reducción del componente colesterol-HDL.

El aumento o la disminución de la concentración plasmática de triglicéridos implica la existencia de cambios en la concentración y composición de las distintas clases y subclases de lipoproteínas plasmáticas, cada una de ellas con un potencial aterogénico distinto.

5.4.2.6. Lipoproteína de Baja Densidad LDL⁶⁶

Se ha demostrado que el tamaño de la partícula de LDL tiene una relación estrecha con los mecanismos por los cuales las LDL incrementan la aterogénesis, tales como: el contacto directo con el espacio de la subíntima, el aumento de la susceptibilidad de oxidación y el incremento de la íntima vascular.

5.4.2.7. Homocisteína^{65, 66, 67.}

La homocisteína (H) es un intermediario de corta duración derivado del metabolismo de la metionina en el plasma. Se encuentra como tiolactona, disulfuros mixtos de homocisteína, homocisteína, homocisteína libre y homocisteína unida a proteínas. Las mediciones de los niveles de homocisteína son reportados como el total de todas estas formas. Los niveles de homocisteína en plasma son generalmente más altos en hombres que en mujeres y aumentan los niveles en ambos sexos con la edad. El abuso del tabaco, el consumo de café, la baja ingesta de folato en la dieta, bajo consumo de vitamina B y la ingesta crónica de grandes cantidades de alcohol también dan lugar a la hiperhomocisteinemia.

La hiperhomocisteína ya sea por fallas metabólicas, genéticas o nutricionales, ejerce acción dañina sobre el endotelio, promoviendo la inflamación y la formación de ateromas. La H está ligada en su metabolismo a los complejos vitamínicos B particularmente la vitamina B₁₀, B₁₂ y los folatos; de allí que las deficiencias o trastornos de estos complejos vitamínicos, incidan en el incremento de la H en sangre. Dichas vitaminas son esenciales en la conversión de la H a cisteína, la cual no ejerce ningún efecto sobre la pared vascular.

La hiperhomocisteinemia se asocia con incremento de las complicaciones de aterosclerosis y trombosis de forma independiente a otros factores de riesgo como la edad, sexo, hipertensión, diabetes, tabaco e hipercolesterolemia.

La homocisteína genera superóxido y peróxido de hidrógeno, ambos relacionados con el proceso de daño endotelial en los vasos arteriales. Asimismo se ha observado que la generación de radicales libres incrementa la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y por lo tanto su captación por parte de los macrófagos en la pared vascular.

La superficie endotelial dañada puede expresar sustancias procoagulantes. Se ha demostrado que las células endoteliales en presencia de homocisteína pueden aumentar la expresión de Factor V y la activación de la protrombina. En su forma reactiva la homocisteína tiolactona causa agregación plaquetaria.

Estudios in vitro demostraron que la homocisteína puede cambiar los niveles de factores de coagulación favoreciendo la formación de coágulos, además disminuye la producción de óxido nítrico (ON⁻), haciendo a las venas más vulnerables a la obstrucción por coágulos o placas.

La disfunción endotelial permite que los lípidos afecten negativamente la producción de ON⁻ y también favorezcan la liberación de endotelina, factores de crecimiento así como trombina, creando un ambiente favorable para la formación de placas de ateroma.

Datos más recientes apoyan el papel de la homocisteína como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aun cuando los mecanismos responsables no están bien aclarados todavía. Múltiples estudios muestran niveles elevados de homocisteína en pacientes con enfermedades como: vascular periférica, estenosis carotídea, coronaria, trombosis venosas y aterosclerosis.

5.4.2.8. Lipoproteína (a) ⁶⁶.

La lipoproteína (a) [Lp (a)] está formada por una lipoproteína que es estructuralmente similar a la LDL, en cuanto a proteínas y composición de los lípidos se parece a una lipoproteína rica en carbohidratos y contiene una proteína hidrofílica llamada apo (a).

La Lp(a) se ha asociado con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular temprana, por su estructura peculiar y la correlación que existe entre los niveles elevados de Lp (a) y el desarrollo de complicaciones aterotrombóticas, la lipoproteína (a) se ha convertido en el objeto de intensos programas de investigación.

El hallazgo inmunohistoquímico de la Lp (a) en lesiones ateromatosas indica que esta lipoproteína puede quedar retenida en el subendotelio arterial. Se sabe que la lipoproteína (a) se une fuertemente a la fibronectina, la cual está presente en las lesiones ateroscleróticas iniciales. Una vez en el espacio subendotelial, la lipoproteína interactúa con los componentes de la matriz, además modificada químicamente y sirve como ligando del receptor de macrófagos. Lo anterior sugiere un mecanismo por el cual la Lp (a) contribuye a la formación de las células espumosas, además estimula el crecimiento de la capa de músculo liso humano *in vitro*, mejora la expresión de moléculas de adhesión celular e inhibe la activación del plasminógeno. La lipoproteína (a) también puede formar complejos con los glicosaminoglicanos de la pared arterial. El establecimiento de tales uniones favorece la acumulación de lípidos en la íntima de las arterias y promueve, con ello, la formación de la placa de ateroma.

Recientemente se ha demostrado, mediante estudios realizados en líneas celulares de ratones, que la lipoproteína (a) inhibe la síntesis de óxido nítrico. Este compuesto es un potente vasodilatador y, por medio de la activación de la guanilato ciclasa, produce la inhibición de la agregación plaquetaria.

5.4.2.9. Fibrinógeno ^{65,66}.

El fibrinógeno es un importante factor de riesgo para enfermedad vascular aterosclerótica. Según estudios, personas con niveles elevados de fibrinógeno tuvieron un riesgo relativo de futura enfermedad cardiovascular 2.3 veces mayor que personas con bajos niveles.

El fibrinógeno es un factor de coagulación y por lo tanto el aumento de los niveles de fibrinógeno en plasma también puede ser un marcador de la inflamación asociada con el proceso de aterosclerosis. Un estudio mostró que niveles plasmáticos altos de fibrinógeno resultan en hipercoagulabilidad y eventos tromboembólicos.

Los niveles plasmáticos de fibrinógeno se asocian con otros factores de riesgo como: el sexo masculino, obesidad, diabetes, hipertensión, colesterol LDL elevado, concentraciones altas de triglicéridos, así como la nefropatía y el tabaquismo que es el factor más determinante

Los mecanismos por los cuales el fibrinógeno pueden promover la aterosclerosis no se conoce bien todavía. El fibrinógeno promueve la aterogénesis debido al aumento de la permeabilidad y la síntesis de colágeno, además, se sabe que éste se une a los receptores en la membrana de las plaquetas y favorece su agregación *in vivo*. El fibrinógeno también se integra directamente en las lesiones vasculares ateroscleróticas, donde se convierte a los productos de degradación y se une a la lipoproteínas de baja densidad. Tanto el fibrinógeno como los productos de degradación estimulan el músculo liso, la proliferación celular y la migración. Estos efectos sugieren que está involucrado en las primeras etapas de deformación de la placa.

5.4.2.10. Marcadores inflamatorios PCR^{65, 66}.

Se ha observado un mayor riesgo de enfermedad coronaria en aquellos pacientes que presentan elevaciones de las concentraciones de proteína C reactiva (PCR).

La PCR, es una sustancia sintetizada en el hígado en respuesta a la interleucina-6, es un marcador de inflamación vascular y desempeña un papel activo en la aterogénesis, estudios epidemiológicos demostraron que PCR es un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares, incluyendo infarto agudo al miocardio, ictus isquémico, enfermedad vascular periférica y muerte súbita cardiaca en personas sin enfermedad cardiovascular.

Los datos experimentales han demostrado que la influencia de la PCR provoca disfunción endotelial y ejerce efectos directos sobre la síntesis de óxido nítrico endotelial, hay expresión y actividad de inhibidor activador del plasminógeno por el endotelio de la aorta.

La PCR es capaz de activar la vía clásica del complemento, también parece estar involucrada en el reclutamiento de monocitos, además de su infiltración en la pared del vaso y la subsiguiente formación de las células espumosas.

5.4.2.11. Deterioro de la Fibrinólisis^{65, 66.}

El sistema fibrinolítico depende del plasminógeno, el cual es convertido en su forma activa (plasmina), a través del activador tisular de plasminógeno (tPA). Los inhibidores de este sistema: el inhibidor tipo 1 del activador de plasminógeno (PAI-1) e inhibidores de plasmina son los responsables del deterioro de la fibrinólisis, y a su vez contribuye en el proceso de aterogénesis al favorecer el depósito de fibrina. Otros estudios, encontraron una mayor asociación del riesgo de aterosclerosis con el antígeno del tPA, más que con otros factores tromboticos, incluyendo al PAI-1 y al factor VIII en personas que presentan hiperlipidemias y/o antecedente de infarto al miocardio.

5.4.2.12. Resistencia a la insulina con hiperinsulinemia^{62, 63.}

La hipo- α -lipoproteinemia (disminución de HDL) y la hiperinsulinemia, en conjunto son indicadores potentes para la enfermedad coronaria. En algunos estudios con animales, la insulina refuerza el desarrollo de la placa aterosclerótica demostrando *in vitro* que puede estimular la proliferación de la célula del músculo liso.

La insulino resistencia (IR) es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, definida como la perturbación en la incorporación de la glucosa a la célula en respuesta a la acción de la insulina. Este fenómeno se presenta en múltiples órganos: hígado, adipocitos, músculo esquelético, etc. La insulino resistencia se encuentra presente en el 20% al 50 % de los sujetos hipertensos y alrededor de un 50% en obesos, dependiendo esto de las poblaciones estudiadas, por lo que es fácilmente comprensible que la insulino resistencia y la hipertensión arterial estén fuertemente ligadas. A nivel celular la insulina estimula un número de canales y bombas iónicas que regulan el sodio y el calcio determinando una respuesta vasopresora. Sin embargo la insulina es una sustancia vasodilatadora.

La insulina es un potente vasodilatador en el músculo esquelético vascular, pero esto no ocurre en los sujetos con IR. La acción vasodilatadora de la insulina es mediada en parte a través de la secreción del óxido nítrico, el cual mejora la función endotelial.

Hipotéticamente, la IR en su período inicial alteraría la producción de óxido nítrico obteniendo respuestas exageradas a las hormonas vasopresoras y tardíamente, con el desarrollo de obesidad, hiperinsulinemia e hiperleptinemia (hormona producida por las células adiposas). En todos estos casos el sistema vasodepresor está alterado.

La hiperinsulinemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y frecuentemente coexiste con hipertrigliceridemia.

5.4.2.13. Infecciones ^{65, 66.}

Una cantidad creciente de estudios ha señalado a las infecciones como factor de riesgo en la enfermedad aterosclerótica. Entre los agentes infecciosos implicados se encuentran: *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter Pylori*, *Herpesvirus tipo 1y el Cytomegalovirus*.

Los mecanismos patógenos por los cuales dichos microorganismos actúan en el desarrollo de la aterosclerosis, incluyen: producción de mediadores proinflamatorios, (citocinas, radicales libres), estimulación de la proliferación de las células del músculo liso vascular (cél. mononucleares, linfocitos T), además de la disfunción endotelial causada por factores procoagulantes y proadhesivos. Es probable que estos mecanismos sean más complejos y multifactoriales, que difieran dependiendo de la infección.

Sin embargo, son las infecciones crónicas las que han sido mayormente relacionadas con la enfermedad aterosclerótica.

Chlamydia pneumoniae.

Estudios recientes que sugieren que la *C. pneumoniae* tiene algún papel en el desarrollo de la aterosclerosis. Se ha propuesto que puede actuar recíprocamente con los fagocitos mononucleares, contribuyendo así al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Adicionalmente, se ha demostrado que la presencia de la *C. pneumoniae* causa la formación de células espumosas a partir de macrófagos y la oxidación de lípidos en el sitio del desarrollo de la lesión, lo cual permite la exposición a las moléculas de colesterol LDL, posteriormente, puede contribuir localmente de manera directa al daño tisular.

Los factores de riesgo potenciales para enfermedad aterosclerosa incluyen circunstancias no modificables como la edad, el género, la raza, antecedentes familiares, y variables o comportamientos modificables como la elevación del colesterol, el tabaquismo o la inactividad física.^{23,30, 41.}

5.5. Diagnóstico.^{28,47.}

5.5.1. Valoración clínica.

La importancia de una excelente historia clínica, no ha sido, ni será suplida por ninguna tecnología. El médico es el único que tiene la capacidad de poder extraer la información adecuada y decidir el tipo de exámenes necesarios, para elaborar un programa de diagnóstico, tratamiento y prevención (ver apéndice B). Además, tanto los estudios de imagen (Tabla 8), como el desarrollo de la biotecnología, permiten tener ahora unas herramientas de enorme valor para poder ofrecer una medicina de alta calidad.

Desde el punto de vista práctico, la enfermedad por aterosclerosis coronaria, se puede considerar el principal objetivo a evitar dentro de la valoración global de riesgo cardiovascular.

5.5.1.1. Riesgo absoluto.

El tener riesgo absoluto se define como la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular/coronaria sobre un período determinado de tiempo. El reporte Framingham considera el riesgo de enfermedad cardiovascular sobre los próximos 10 años, esto significa que el paciente en cuestión tenga una presión arterial mayor de 120/ 80 mmHg y colesterol total mayor a 200 mg/dL, (o LDL > 130 mg/dL), diabético y fumador.

5.5.1.2. Bajo riesgo.

El paciente con bajo riesgo para poder desarrollar enfermedad cardiovascular/coronaria a 10 años, será aquel que tenga < 120/80 mmHg de presión arterial, el colesterol total se encuentre entre 160 a 199 mg/dL, (LDL inferior a 100 mg/dL), o tenga un HDL superior a 55 mg/dL, no diabético ni fumador.

5.5.2. Pruebas clínicas para evaluar el riesgo o daño.²⁰

La determinación de los lípidos sanguíneos, es un procedimiento analítico básico para el diagnóstico y seguimiento de la aterosclerosis y sus complicaciones.

El perfil lipídico lo constituye la cuantificación analítica de lípidos sanguíneos como son: los lípidos totales, el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos principalmente.

5.5.2.1. Determinación lípidos totales.^{25,26, 27.}

Los lípidos insaturados reaccionan con el ácido sulfúrico en caliente con formación de iones carbonio. En una segunda etapa, éstos, en presencia de fosfovainillina dan una coloración rosada. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de lípidos totales presente en la muestra ensayada.

Suero + H₂SO₄ —————→ Mezcla reactiva + Ac. Fosfórico vainilla

▲ Color rosado (546nm)

Muestra biológica a utilizar: Suero o plasma. Examinar tan pronto como sea posible.

Estabilidad de la muestra: Los lípidos totales son estables 24 h a temperatura ambiente (15-25°C) o 3 días a 2-8°C. Valores normales⁴⁸ 450 – 800 mg/dL

5.5.2.2. Determinación de triglicéridos.

Para la determinación de triglicéridos en suero se utilizan reactivos comerciales que incluyen las enzimas y sustratos necesarios para la cuantificación por espectrofotometría visible (Figura 36).

Lipasas

Triglicéridos + H₂O -----→ Glicerol + Ac.grasos

Glicerocinasa

Glicerol + ATP -----→ Glicerol 3-P + ADP

Glicerol-3-fosfato-Oxidasa

Glicerol 3-P + O₂ -----→ Dihidroxiacetona-fosfato + H₂O₂

POD

2H₂O₂ + 4 Aminoantipirina + 4-Clorofenol -----→ Quinoneimina + HCl + 4 H₂O

λ = 500, 546 nm

Figura 36. Las reacciones que se llevan a cabo en la determinación de lípidos.

1. Una lipasa hidroliza los triglicéridos dando glicerol más ácidos grasos libre.
2. El glicerol formado es sustrato de una glicerol quinasa que en presencia de ATP lo fosforila a glicerol 3P.
3. El glicerol 3P es oxidado a dihidroxiacetona por una glicerol fosfato oxidasa dando también peróxido de hidrógeno.
4. El peróxido de hidrógeno junto con los cromógenos p-clorofenol y 4-AP son sustrato de una peroxidasa para formar una quinona roja cuantificable a 505 nm. La quinona formada es proporcional a la concentración de triglicéridos presente en la muestra.^{20, 57.}

Muestra biológica a utilizar: Suero ó Plasma heparinizado o plasma EDTA.

La estabilidad de los triglicéridos en la muestra es de 3 días a 2-8 °C. A largo plazo mantener a – 70 °C. Concentraciones mayores requieren realizar dilución 1:5 con SSF

Valores de referencia⁴⁸: 36-165 mg/dl

5.5.2.3. Determinación de colesterol total.^{48, 57.}

Para la determinación de colesterol total se utilizan reactivos comerciales que incluyen las enzimas y sustratos necesarios para la cuantificación de todas las formas de colesterol presentes en el suero (Figura 37).

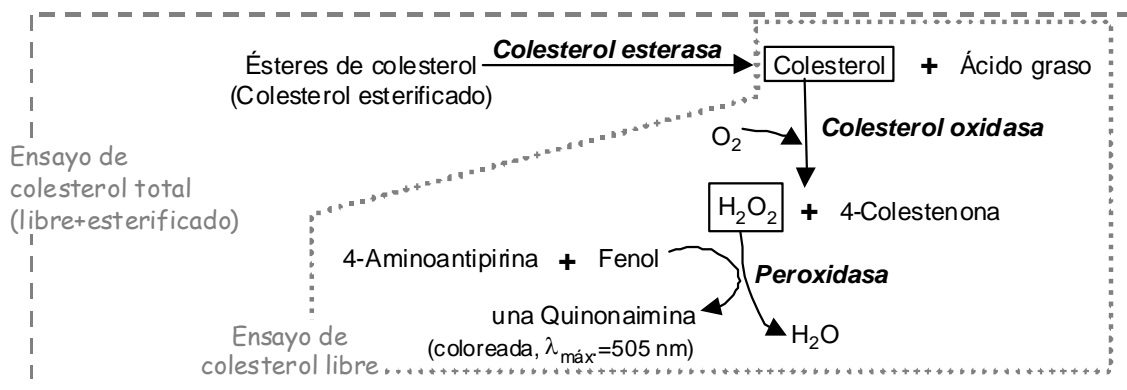


Figura 37. Determinación de colesterol. Una colesterol esterasa (CHE) hidroliza los ésteres de colesterol para formar colesterol más ácidos grasos libre. A continuación una colesterol oxidasa (CHOD) oxida todo el colesterol a colesteno y forma peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno es sustrato de una peroxidasa (POD) que junto con 4-amino fenazona (4-AP) da lugar a la formación de una quinona roja. La quinona formada es proporcional a la concentración de colesterol en la muestra.⁴⁸

Muestra biológica a utilizar: Suero o plasma recogidos mediante procedimientos estándar.

El colesterol en suero o plasma es estable 7 días a 2 - 8° C. Pueden utilizarse como anticoagulantes la heparina, EDTA, oxalato o fluoruro (ver inserto de técnica a utilizar).

Valores de referencia⁴⁸: 120-215 mg/dl .

5.5.2.4. Determinación de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL).^{48, 60.}

5.5.2.4.1. Determinación de HDL-colesterol

Por Precipitación

En estos métodos, se emplean polianiones (Heparina, Dextránsulfato), Fosfotungstato, Polietilenglicol, en presencia de cationes bivalentes para precipitar las lipoproteínas más grandes, menos densas; las HDL se determinan en el sobrenadante como colesterol-HDL. Dentro de estos métodos se encuentran la determinación por medio de heparina-Cloruro de manganeso que es un reactivo de uso frecuente.

5.5.2.4.2. Método Fosfotungstínico-Magnesio

Los quilomicrones, VLDL y LDL, son precipitados por adición de ácido fosfotungstínico e iones magnesio. Luego de la centrifugación, la fracción HDL está contenida en el sobrenadante. La cuantificación posterior se realiza utilizando el reactivo para determinar colesterol (ver página anterior).

Muestra: Suero, Plasma heparinizado o EDTA.

El colesterol en suero o plasma es estable 7 días a 2 - 8° C.

Consideraciones. Ver inserto de técnica a utilizar

Valores de referencia⁶⁰

	HDL colesterol	
	Hombre	Mujer
Pronóstico favorable	>55 mg/dl	>65 mg/dl
Niveles aceptables	35-55 mg/dl	45-65 mg/dl
Indicador de riesgo	<35 mg/dl	<45 mg/dl

5.5.2.4.3. Determinación de LDL-colesterol⁵⁹

IL TesTM LDL Colesterol se usa en la determinación cuantitativa directa in vitro de colesterol asociado a LDL en suero humano, utilizando el sistema para química clínica ILab 300 Plus. Este método (Fig.38) es un ensayo homogéneo y directo para la determinación del LDL sin que sea necesario un tratamiento previo a la muestra.

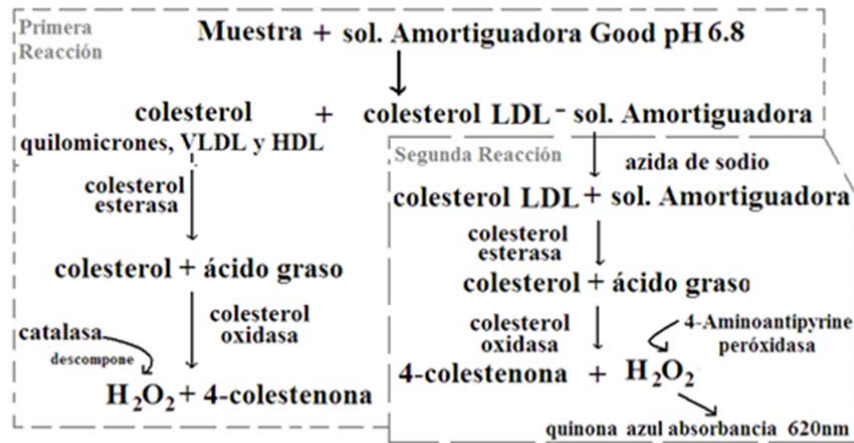


Figura 38. Determinación de colesterol LDL. El peróxido de hidrogeno generado en la reacción enzimática con LDL, produce un complejo de color azul por condensación oxidativa del cromógeno presente. La concentración del complejo colorido es proporcional a la concentración de LDL. La absorbancia se mide a 620nm.⁵⁹

Precaución y recolección de la muestra: Suero. Se almacena a 4°C.

Valores de Referencia⁵⁹

	LDL colesterol
Deseable	<130 mg/dl
Riego moderado	Entre 130-159 mg/dl
Riesgo elevado	>160 mg/dl

Algunos otros métodos para determinar los lípidos son calculados, como el LDL, con un poco menos de precisión y exactitud, que una determinación directa a la muestra biológica, pero confiables y técnicas especiales costosas.²⁰

5.5.2.4.4. Cálculo LDL^{48, 49.}

El LDL puede ser determinado en laboratorio por diferentes métodos, pero algunos son poco accesibles porque necesitan de equipamiento costoso, especial y de técnicas que consumen mucho tiempo, como la ultracentrifugación y la electroforesis cuantitativa de lipoproteínas (Fig. 39). Debido a esto, en la mayoría de los laboratorios de nuestro país es estimado por cálculo, según la fórmula de Friedewald, cuando los triglicéridos son menores a 400 mg/dl valor límite para la aplicación de la Fórmula de Friedewald.

La fórmula de Friedewald permite averiguar la fracción LDL, si conocemos el colesterol total (CT), la fracción HDL-colesterol (HDL) y los triglicéridos (TG) su cálculo se realiza del siguiente modo.

$$\text{LDL} = \text{CT} - (\text{HDL} + \text{TG}/5) \text{ en mg/dL}$$

$$\text{LDL} = \text{CT} - (\text{HDL} + \text{TG}/2.21) \text{ en mmol/L}$$

Valores normales.⁴⁸ Menos de 100 mg/dL (menos de 70 mg/dL para personas con antecedentes de cardiopatía o aquellos con un riesgo muy alto de enfermedad aterosclerótica)

5.5.2.4.5. Método Ultracentrifugación para VLDL, LDL y HDL^{48, 49, 60.}

Mediante ultracentrifugación se pueden separar y cuantificar las principales lipoproteínas, según su densidad (VLDL, LDL y HDL). En ella se aprovecha el hecho de que las lipoproteínas tienen una densidad inferior al de las proteínas plasmáticas y se fuerza su flotación a densidades concretas por medio de campos gravitatorios intensos. De ahí se deriva su nomenclatura.

Dado que la ultracentrifugación permite la separación de las lipoproteínas utilizando criterios de densidad, actualmente es considerada como un procedimiento de comparación para la separación y cuantificación, sin embargo no cumple los estrictos criterios necesarios para ser considerado método de referencia.

La recuperación completa y reproducible es difícil y las fracciones obtenidas son heterogéneas y pueden contener otras fracciones; habitualmente es utilizada para validar otros métodos que se utilizan en estudios epidemiológicos y la investigación. Existen tres tipos principales de ultracentrifugación; secuencial, en gradiente de densidad y ultracentrifugación zonal.

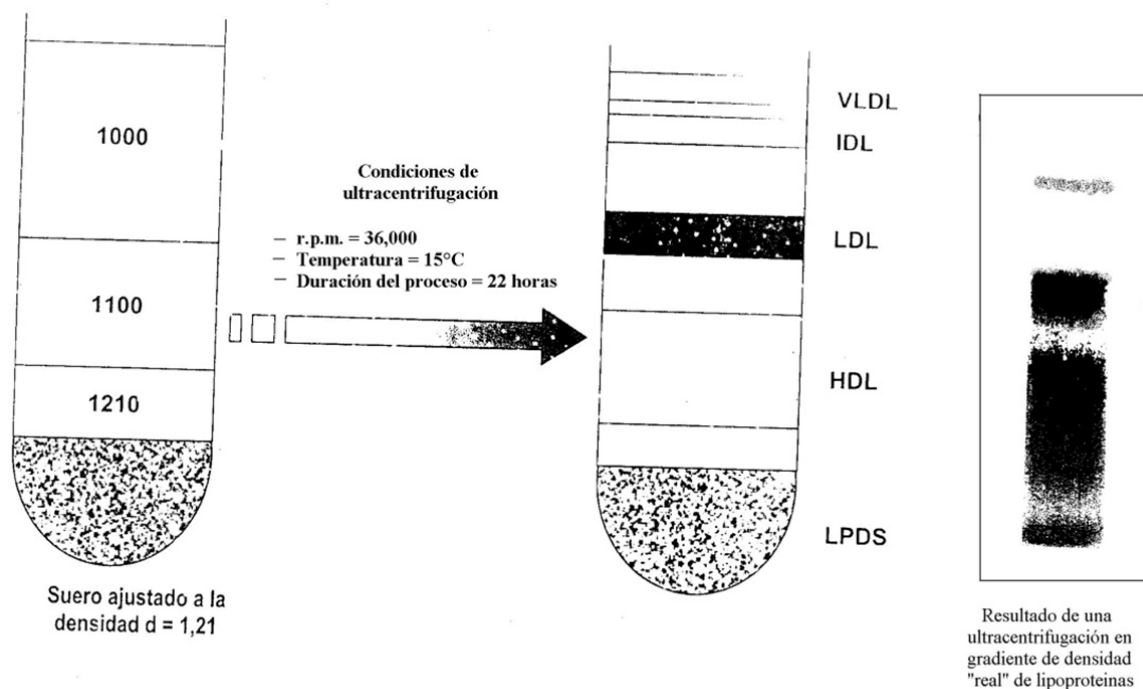


Figura39. Separación de lipoproteínas por ultracentrifugación en gradiente de densidad.²⁰

Muestra biológica a utilizar

Suero. Utilizar dentro de las tres horas después de la toma de sangre.

El colesterol en suero es estable 1-2 días a 4° C.

Para periodos más prolongados se debe almacenar congelado a -20°C o hasta 2 años a -80°C en contenedores adecuados para evitar su evaporación.

5.5.2.4.6. Electroforesis determinación de QM, c-VLDL, c-LDL, c-HDL.²⁰

Los estudios de fraccionamiento de colesterol permiten aislar y medir los principales lípidos en suero: quilomicrones, VLDL, LDL y HDL.

Mediante precipitación y posteriormente la electroforesis es posible separar estas moléculas biológicas dependiendo, fundamentalmente de su carga bajo la influencia de un campo eléctrico. Estas técnicas necesitan de equipamiento costoso, especial y consumen mucho tiempo por lo que no se utilizan en un laboratorio de rutina (Figura39).

Otras determinaciones importantes en el diagnóstico y seguimiento de la aterosclerosis, que son más específicas y pocos laboratorios manejan, es la determinación de apolipoproteínas que pueden ayudar aún más en la detección del riesgo cardiovascular y en determinar la condición del metabolismo lipídico individual.

5.5.2.5. Determinación de apolipoproteínas.

La medición de los niveles de lipoproteínas, en algunos casos, es un mejor índice para estimar el número de partículas lipídicas en la circulación sanguínea, que la medición directa de estos. Por ejemplo, la determinación de la concentración de Apo A proporciona información más exacta para estimar el nivel de HDL, la determinación de Apo B proporciona una herramienta clínica confiable para identificar los pacientes con un riesgo aumentado de enfermedad cardíaca coronaria.

Las apolipoproteínas Apo A-I, constituyen el 75% de la Apo A en las HDL, y la Apo A II constituye el 20% del total de la proteína de las HDL; la Apo B el 80% de las LDL y se sintetiza en hígado.

Hoy en día los métodos inmunoquímicos son los más utilizados en el laboratorio clínico para su paravaloración y cuantificación, por su sensibilidad, especificidad y calidad.

Las principales técnicas de valoración de apolipoproteínas Apo A-I y Apo B se muestran en la Tabla 9, en donde se citan algunas de las características más importantes.

Método	Específico	Fácil manejo	Equipo especial	Muestra
Radioinmunoensayo (RIA)	Si*	No	Contador de centelleo	Pretratamiento y dilución deshecho
Inmuniienzimático (ELISA)	Si*	No	Lavadores, lectores	Pretratamiento y dilución
Difusión radial (RID)	Si	Si	Placas de agar	Tiempo
Electroinmunoensay o (EID)	Si*	No	Cámara de electroforesis	Pretratamiento
Nefelometría (INA)	Si	Si	Nefelómetro	Dilución
Inmunoturbidimetría (ITA)	Si	Si	Espectrofotómetro	Directo

Tabla 9. Principales métodos para la determinación de apolipoproteínas con ventajas y desventajas de utilización de cada una de las técnicas aplicadas.*Depende del tratamiento de la muestra.

Los métodos físico-químicos son laboriosos y caros, quedando limitada su utilización a la obtención de materiales de referencia y anticuerpos. Por otro lado los métodos inmunológicos son caros y requieren de instalaciones no disponibles, son métodos que por su complejidad y/o lentitud no parecen aconsejables como método de rutina; por otra parte la inmunturbidimetría presenta como ventaja su fácil adaptación a la instrumentación habitual, a un costo accesible y con una variación mínima.

Causas de variación en los resultados de la determinación de lípidos en la clínica diaria.

A. Causas pre analíticas

1. Causas dependientes del estilo de vida
 - a. Dieta
 - b. Consumo de alcohol
 - c. Consumo de cigarrillos
2. Causas clínicas
 - a. Enfermedades inflamatorias e infecciosas
 - b. Medicamentos (diuréticos, β -bloqueadores, anticonceptivos, etc.)
 - c. Enfermedades productoras de dislipidemia secundaria como el hipotiroidismo, síndrome nefrótico, diabetes y otras
3. Causas dependientes de la recolección, manejo y conservación de la muestra
 - a. Ayuno
 - b. Anticoagulante empleado
 - c. Tiempo de almacenamiento y conservación

B. Causas analíticas

1. Personal de laboratorio
2. Equipo
3. Reactivos

C. Causas pos analíticas

1. Errores de transcripción

El Colesterol - Cifras Clave

Colesterol Total

Niveles de colesterol total

Menos de 200 mg/dL	Nivel "deseable" que le expone a menos riesgo de enfermedades del corazón
200–239 mg/dL	Límite alto. Un nivel de colesterol de 200 mg/dL o más aumenta el riesgo
240 mg/dL y más	Colesterol "alto". Una persona con ese nivel tiene más del doble de riesgo que una persona con nivel deseable

El Colesterol LDL "malo" o "lipoproteína de baja densidad"

Niveles de colesterol LDL

Menos de 100 mg/dL	Óptimo
100–129 mg/dL	Cerca o por encima del valor óptimo
130–159 mg/dL	Límite alto
160–189 mg/dL	Alto
190 mg/dL y más	Muy alto

El Colesterol HDL "bueno" o "lipoproteína de alta densidad"

Niveles de colesterol HDL

Menos de 40 mg/dL (hombres) Menos de 50 mg/dL (mujeres)	Colesterol HDL bajo, este nivel aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular
60 mg/dL y más	Colesterol HDL alto (óptimo). Este nivel reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular

Los Triglicéridos

Niveles de Triglicéridos

Menos de 150mg/dL	Normal
150-199 mg/dL	Límite Alto
200-499 mg/dL	Alto
500 mg/dL o más	Muy Alto

Figura 40. Valores de referencia de los lípidos⁴⁸

5.5.3. Determinación por imagen.⁴⁷

La introducción de nuevas técnicas no invasivas en el diagnóstico precoz de lesiones ateroscleróticas como: la resonancia magnética nuclear, la ecografía intracoronaria y transesofágica, permiten identificar a los individuos en riesgo de padecer enfermedad vascular y actuar desde un punto de vista preventivo y terapéutico. (Tabla 10)

	Disponibilidad del estudio	Valor predictivo	Comentarios
Reactividad arteria braquial	ampliamente disponible	Sin datos	Requiere entrenamiento especializado. Alta variabilidad biológica, (puede variar con las comidas, ciclo menstrual)
Tomografía computada coronaria	Limitada	No probado	Controversias en el valor predictivo. Estudio óptimo en individuos en edad madura. Alta incidencia de hallazgos incidentales
Resonancia magnética	Limitada	Sin datos	Limitado actualmente para medir aterosclerosis periférica
Ultrasonido carotídeo	Ampliamente disponible	Sí	Datos limitados en pacientes < 45 años
Índice pierna-brazo	Ampliamente disponible	Sí	Impacto clínico limitado por baja prevalencia de resultados anormales en individuos < 60 años

Tabla 10. Comparación de las modalidades de imagen en aterosclerosis

5.5.3.1. Ultrasonido.

La técnica se basa en la visualización de la arteria con ultrasonido de alta resolución para medir el diámetro de la luz del vaso, antes y después, de hiperemia secundaria a un período de isquemia. La respuesta a situaciones ambientales (fumar, tomar café, comidas grasosas, etc.) pueden reducir o suprimir transitoriamente la función. Para evitar que los resultados sean influidos por estas condiciones, es necesario hacer el procedimiento siempre en condiciones iguales.

En detalle se deben seguir los siguientes pasos: Hacer el estudio temprano en la mañana, con el paciente en posición, la espalda recta, en ayunas y sin tomar medicamentos que de alguna forma puedan modificar el resultado 12 hrs antes de la prueba. Realizar todo el estudio en el brazo dominante y fijarlo de manera que no pueda moverse durante todo el estudio, colocar un manguito de presión en el antebrazo o en el brazo y esperar 10 min a que el paciente se encuentre relajado, buscar la mejor vista en la posición antecubital con el haz perpendicular a la arteria braquial y colocar el transductor de al menos 7,5 MHz, hacer un registro y medir, hacer por lo menos 4 medidas de la luz esperar 4-5 min y volver a registrar el diámetro de la luz arterial, esperar 15 min, administrar nitroglicerina sublingual (0,2 a 0,4 mg), esperar 3 min y registrar de nuevo.

Este procedimiento, aunque más preciso y reproducible, requiere de rigurosidad y práctica.

5.6. Tratamiento

El tratamiento se basa en la reducción de la colesterolemia por varios procedimientos entre los que se encuentran, la limitación del colesterol en la dieta, un tratamiento natural y en otros casos el tratamiento farmacológico para inhibir la absorción intestinal y la síntesis hepática de colesterol.

El incremento en el ejercicio y la mejoría en la dieta pueden producir progresos adecuados en la concentración de lípidos en sangre, si tales cambios en el estilo de vida no son efectivos, existen muchos medicamentos altamente efectivos a elegir.

5.6.1. Tratamiento no farmacológico.⁵²

5.6.1.1. Naturales.

Existen varias hierbas y complementos que parecen ayudar a bajar los niveles de colesterol. Para algunos (tales como los estanoles, la vitamina B3, la fibra y la soya) la evidencia es suficientemente fuerte como para haber recibido aceptación generalizada.

5.6.1.1.1. Estanoles/Esteroles.

Los estanoles están disponibles en la margarina para untar, aderezos para ensalada y tabletas de complementos alimenticios. Los estanoles vegetales ésteres reducen los niveles de colesterol del suero al inhibir la absorción del colesterol. Debido a que son estructuralmente similares al colesterol, los estanoles (y esteroides) pueden desplazar el colesterol desde "paquetes" que entregan el colesterol para la absorción desde los intestinos hasta el torrente sanguíneo. El colesterol desplazado no es absorbido y es evacuado del cuerpo; los estanoles por sí mismos a fin de cuentas tampoco son absorbidos. Resultados combinados sugieren que estas sustancias pueden reducir el colesterol total y el colesterol LDL por alrededor del 10 al 15%.

5.6.1.1.2. Policosanol.

El policosanol es una mezcla de sustancias serosas fabricadas a partir de la caña de azúcar. Este parece hacer más lenta la síntesis del colesterol en el hígado y también incrementar la reabsorción del LDL por el hígado. El tratamiento con policosanol puede reducir el colesterol LDL por un 21 al 29% y el colesterol total por una cantidad ligeramente menor; además, el policosanol parece incrementar el HDL en un 8 a 15%. Los niveles de triglicéridos no parecen ser afectados.

5.6.1.1.3. Fibra.

La fibra soluble que se disuelve en agua, puede capturar la bilis en el intestino y desecharla junto con otros residuos. Ya que la bilis, es una sustancia que ayuda a digerir la grasa que está hecha principalmente de colesterol, eliminarla ayudará a disminuir los niveles totales de colesterol. La fibra soluble se encuentra en las frutas, avena y granos deshidratados (legumbres); también está presente en ingredientes como la pectina y la goma guar.

Muchas formas están disponibles, variando desde el salvado de avena. Una buena dosis de salvado de avena es de 5 a 10 gramos con cada alimento y a la hora de dormir. Sin embargo, comer una dieta alta en frutas frescas, verduras y granos enteros puede ser incluso mejor debido a los muchos nutrientes saludables.

5.6.1.1.4. Proteína de Soya.

La proteína de soya parece reducir el colesterol total aproximadamente del 9%, el colesterol LDL por 13% y los triglicéridos por 10%. Las proteínas son aproximadamente el 40% del peso seco de la soya, los componentes activos de las proteínas de la soya, son las isoflavonas, que son los responsables de actuar tanto sobre el colesterol LDL como sobre el colesterol HDL, protegiendo el aparato cardiovascular, disminuye el colesterol total, aumenta el HDL, disminuye el LDL, esto se da por mecanismo de estimulación de la secreción de ácidos biliares, cambios en el metabolismo hepático del colesterol, efectos hormonales y regulación de los receptores del LDL dando una relación beneficiosa entre soya y colesterol, permitiendo no sólo controlar los niveles de grasas en sangre, sino también regularlos. Un estudio sugiere que sustituir tan poco como 20 gramos diariamente de proteína de soya en vez de proteína animal puede mejorar de manera significativa los niveles de colesterol.

5.6.2. Tratamiento farmacológico.^{25, 26.}

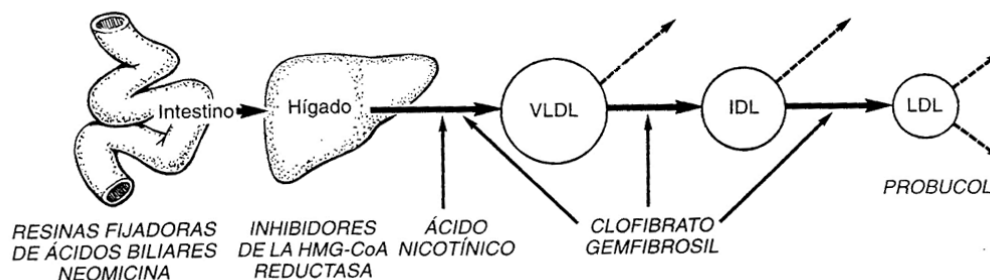


Figura 41. Sitios de acción de los fármacos reductores de lípidos, en distintos puntos de síntesis de estos.^{25, 26.}

5.6.2.1. Colestiramina y colestipol.

Las resinas fijadoras de ácido biliar son insolubles en agua, no las afectan las enzimas digestivas, y no se absorben en el tubo digestivo.

Mecanismo de acción.

La colestiramina (Questran) y el colestipol (Colestid) son resinas catiónicas que fijan los ácidos biliares y, en esa forma, evitan su absorción en el intestino (figura 41). El resultado neto es un aumento en la excreción fecal de ácidos biliares y un incremento compensador en la producción nuevamente generada de ácidos biliares del colesterol en el hígado. Como una consecuencia de la reducción de los niveles de colesterol hay un aumento en los receptores de LDL y en la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, la enzima que limita la velocidad en las síntesis del colesterol. El número aumentado de receptores de LDL ocasiona un incremento en la depuración de la LDL del plasma y reducciones el nivel de la misma.

Estos agentes reducen en forma gradual los niveles de LDL del plasma, acercándose a 90% del efecto máximo en un lapso de dos semanas. El efecto sobre la LDL es proporcional a la dosis, y se ve una reducción de 20 a 35% en las LDL circulantes con dosis máximas de las resinas. Las resinas fijadoras de ácidos biliares no tienen efecto predecible sobre la HDL, la eficacia de estos medicamentos aumenta notablemente cuando se combinan con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Efectos adversos.

Los efectos comunes adversos son náusea, timpanismo, indigestión y estreñimiento. Como las resinas fijan los ácidos biliares también disminuyen la absorción de la grasa de la dieta; por lo tanto, a dosis altas pueden causar esteatorrea. Como las resinas catiónicas tienen una alta afinidad por compuestos ácidos, también se fijan (y reducen la absorción

intestinal) a fármacos como warfarina y anticoagulantes similares. En consecuencia, otros fármacos administrados por vía oral deben ser ingeridos ya sea una hora antes o cuatro horas después de las resinas.

5.6.2.2. Neomicina

Mecanismo de acción.

El sulfato de neomicina es un antibiótico aminoglucosido que se absorbe muy poco en el tubo digestivo. Al igual que las resinas fijadoras de ácidos biliares, interfiere con la absorción de ácidos biliares y colesterol (figura 41). Puede reducir los niveles de LDL sin afectar el colesterol de HDL o de VLDL o las concentraciones de triglicéridos.

Efectos adversos.

Los efectos adversos asociados comprenden náusea, ototoxicidad y nefrotoxicidad. La neomicina está contraindicada en pacientes con enfermedades intestinales, función renal reducida, enfermedades hepáticas o insuficiencia cardíaca congestiva, ya que estos trastornos pueden disminuir la excreción renal de la cantidad reducida de neomicina que es absorbida y, por lo tanto, aumentar su toxicidad. La neomicina sólo debe considerarse para los pacientes con hipercolesterolemia familiar que son incapaces o renuentes a seguir otros procedimientos.

5.6.2.3. Inhibidores de la 3hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa. (Reducen la síntesis del colesterol y la VLDL)

5.6.2.3.1. Estatinas

Los inhibidores del enzima HMG-CoA reductasa (estatinas), actualmente, las de mayor interés desde un punto de vista clínico, son la lovastatina, la pravastatina, la simvastatina, la fluvastatina y la atorvastatina. Los tres primeros son de origen natural, producidos por el hongo *Aspergillus terreus* y los restantes sintéticos.

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la inhibición competitiva y reversible de la transformación del HMG-CoA a mevalonato, que es el precursor de los esteroides celulares, como el colesterol, y también de los lípidos isoprenoides. Las estatinas, además de su capacidad para inhibir la síntesis hepática de colesterol, también pueden influir en la transcripción del ácido desoxirribonucleico (DNA) y la proliferación celular (figura 41). Por ejemplo, la simvastatina bloquea la inducción de la síntesis de DNA estimulada por el PDGF en células mesangiales, la fluvastatina y la lovastatina inhiben la

proliferación de las células del músculo liso, y la pravastatina reduce la migración transendotelial y la quimiotaxis de los monocitos. La lovastatina inhibe la citotoxicidad de las células asesinas naturales inducida por IL-2. Estos efectos se pueden revertir con mevalonato pero no con colesterol. Estos hallazgos indican que parte de las acciones beneficiosas adyuvantes al tratamiento de las dislipemias y aterosclerosis con las estatinas podrían estar mediadas por la reducción de precursores del colesterol, y no simplemente por su acción sobre los niveles de LDL. En este sentido, se ha observado que el tratamiento con estatinas mejora la vasomotricidad y la respuesta a agonistas dependientes del endotelio en pacientes hipercolesterolémicos. Asimismo, las estatinas reducen la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con y sin arteriopatía coronaria. Este efecto también se manifiesta de forma precoz durante el tratamiento hipolipemiante, antes de apreciarse remodelado alguno de la placa.

Efectos adversos.

Presentan reacciones adversas que en un 2% de los casos han obligado a suspender su administración. Durante el tratamiento con estatinas se han descrito aumento de las enzimas hepáticas, la mayoría de las veces leves y asintomáticas, se recomienda por consiguiente realizar controles de la función hepática antes del inicio del tratamiento y de forma periódica, una vez instaurado el mismo.

5.6.2.3.2. Niacina (Vitamina B 3)

La vitamina común niacina, también llamada vitamina B 3. Varios estudios han descubierto que la niacina redujo el colesterol LDL en aproximadamente 10% y los triglicéridos en un 25% y elevó los niveles de colesterol HDL en un 20 al 30%. Combinar altas dosis de niacina con medicamentos estatinas (los medicamentos más efectivos para el colesterol) mejora posteriormente el perfil de lípidos al elevar el colesterol HDL.

Mecanismo de acción.

Aunque no se conoce por completo, hay cierta evidencia de que implica la inhibición de la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo y de su esterificación a triglicéridos en el hígado (figura 41). El ácido nicotínico disminuye la producción de VLDL en este órgano, lo cual a su vez, reduce los niveles de IDL y de LDL en el plasma, las concentraciones grandes pueden bajar los niveles de VLDL en más de 50% y causar un decremento de los triglicéridos en forma correspondiente. Las concentraciones de LDL también descienden pero mucho más lentamente, la niacina es el único fármaco reductor de los lípidos Lp(a).

Efectos adversos.

Se presenta vasodilatación periférica en la mayoría de las pacientes y da lugar a un enrojecimiento cutáneo que puede ser acompañado por comezón intensa. Hay hipotensión y cefaleas vasculares transitorias. También son comunes los trastornos gastrointestinales. Pueden presentarse disfunción hepática, hiperglucemia y intolerancia a la glucosa. Asimismo, se ven arritmias cardiacas en personas que toman este medicamento.

5.6.2.4. Fármacos que reducen la conversión de las lipoproteínas del plasma.

El clofibrato y el gemfibrosil son los principales fármacos de esta categoría.

5.6.2.4.1. Clofibrato.

Este fármaco es un éster etílico de ácido p-clorofenoxiisobutírico (CFIB). Después de su absorción, el éster es hidrolizado y libera CFIB libre, que entonces causa los efectos farmacológicos.

Mecanismo de acción.

La acción primaria del clofibrato consiste en aumentar la actividad de la lipasa de lipoproteína (figura 41). Como resultado, se incrementa la velocidad de conversión intravascular de VLDL e IDL a LDL, y los niveles de VLDL y triglicéridos del plasma disminuyen. Esta acción puede causar al principio un aumento de LDL, pero éste desciende de manera subsecuente, al igual que el colesterol. Además de que inhibe la agregación de las plaquetas, reduce los niveles de fibrinógeno y aumenta la actividad fibrinolítica. El efecto sobre el colesterol de los pacientes con hipercolesterolemia asintomática es pequeño, pero en la disbetalipoproteinemia familiar, los triglicéridos y el colesterol del plasma disminuyen hasta un 80%. Esta es su indicación terapéutica principal.

Efectos adversos.

Dolor epigástrico y abdominal, náusea y diarrea. La incidencia de cálculos biliares aumenta de dos a cuatro veces. Puede presentarse alopecia, aumento de peso, miositis y leucopenia con su uso prolongado. El fármaco está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, así como en embarazadas y en mujeres que amamantan.^{25, 26.}

5.6.2.4.2. Gemfibrosil.

Este fármaco (lopilid) es un congénere estructural del clofibrato, y también reduce la VLDL en la hipertrigliceridemia. Asimismo, puede aumentar los niveles de HDL hasta un 25%.

Mecanismo de acción.

Se desconoce el mecanismo, pero parece inhibir la secreción hepática de VLDL en el plasma, así como aumentar la velocidad de su degradación por la lipasa de lipoproteína. Además, se ha informado que inhibe la lipólisis de triglicéridos en el tejido adiposo y disminuye la captación de ácidos grasos por el hígado. Es posible que estas acciones contribuyan con una reducción de en la síntesis y secreción hepática de VLDL. (figura 41)

Efectos adversos.

Son muy similares a los del clofibrato.

5.6.2.5. Fármacos que aumentan la depuración de LDL.

5.6.2.5.1. Probucol.

Este fármaco (Lorelco) no está relacionado químicamente con ninguno de los ya descritos.

Mecanismo de acción.

Se sabe que se incorpora ala molécula de LDL y aumenta su depuración por un mecanismo no receptor(figura 41). El producto puede disminuir el colesterol LDL en 10 a 15%, pero los niveles de HDL también se reducen, frecuentemente en un grado mayor que los de LDL. Su defecto máximo sobre las concentraciones de colesterol total se observan de uno a tres meses después del inicio del tratamiento, pero las reducciones de VLDL y triglicéridos son pequeñas.

Efectos adversos.

El probucol se tolera bien en adultos, pero tiende a causar algunos problemas gastrointestinales en cerca del 10% de los pacientes. Su capacidad para reducir los niveles plasmáticos de HDL hace su uso inadecuado en las personas que tienen ya una relación LDL:HDL alta. Su capacidad hidrófoba también puede limitar su utilidad clínica.^{25, 26.}

5.6.3. Tratamiento Quirúrgico.

5.6.3.1. Cirugía Endovascular.

La cirugía endovascular se refiere al tratamiento que se lleva a cabo mediante la introducción de catéteres o de dispositivos dentro de la luz de los vasos arteriales o venosos con el objeto de resolver desde un sitio distante al territorio anatómico a tratar la entidad clínica, de que se trate (Figura 42). Es factible resolver trombosis recientes, oclusiones arteriales resultado de la aterosclerosis, dilataciones aneurismáticas o lesiones por traumatismos penetrantes a los vasos.⁴⁰

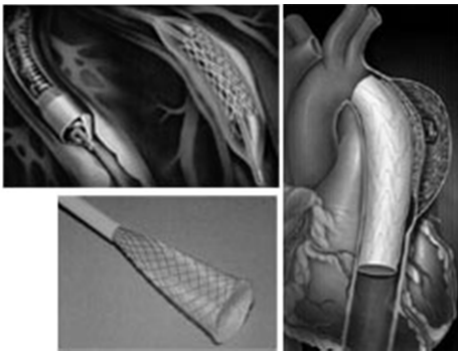


Figura 42. Cirugía endovascular

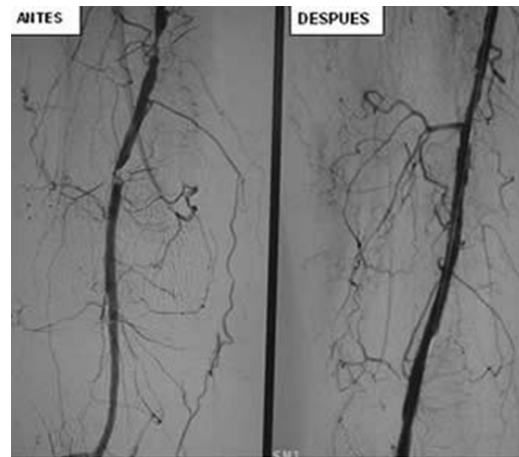


Figura 43. Cirugía endovascular

La cirugía endovascular en la enfermedad arteriosclerótica periférica oclusiva (EAPO), está basada en la angioplastia transluminalpercutánea de aquellas arterias entre la pelvis hasta el pie. La obstrucción debe ser incompleta para permitir pasar una guía que servirá de apoyo para avanzar los dispositivos endovasculares (balones, catéteres, guías, prótesis endovascular stent, etc.) Luego se avanza un balón hasta la estenosis y se infla para dilatar la placa aterosclerótica y re-abrir el flujo distal. Pueden colocarse prótesis endovasculares para incrementar el grado de éxito (Figura 43). Cuando la arteria está completamente ocluida, se puede infundir un trombolítico que disolverá el coágulo, permitiendo el avance de la guía y la angioplastia. Se llevan a cabo angiografías sucesivas hasta el final del procedimiento. El paciente se deja en observación por unas 24 horas. Se le indicarán controles clínicos, ejercicio y antiagregantes plaquetarios. Los factores de riesgo deben ser evaluados.

5.6.4. Prevención y control⁵⁰

La evaluación global de riesgo, puede ser clínicamente útil porque permite:

1. Identificar los pacientes de alto riesgo (aquellos con 2 o más factores de riesgo).
2. Motivar a los pacientes para mejorar la adherencia en terapias de reducción de riesgo.
3. Modificar las conductas para la reducción de riesgo en forma individualizada.

Desde adultos jóvenes se recomienda mantener una vida deportiva saludable que sea constante hasta la vejez, de acuerdo a las capacidades físicas en cada época de la vida.

Se ha señalado una relación existente entre el ejercicio y la aterosclerosis, ya que se observa una disminución en la incidencia y progresión de la enfermedad aterosclerótica, así como regresión de la misma en personas que practican ejercicio regularmente. La actividad física habitual mejora el perfil lipídico, produce un descenso en las cifras tensionales, disminuye el riesgo de sufrir Diabetes Mellitus tipo 2 y aumenta la sensibilidad tisular a la insulina. Además el ejercicio favorece la vasodilatación periférica, modifica la respuesta inmune, favorece las respuestas humorales y celulares que protegen contra el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. Sin embargo no se debe olvidar que existen reacciones adversas asociadas a la realización de ejercicio intenso en personas con enfermedades cardiovasculares, por lo que se recomienda una evaluación médica previo al inicio de un régimen de ejercicios.

El ejercicio -junto con una modificación en la dieta- puede ser muy efectivo para controlar los factores de riesgo asociados y retrasar la progresión natural de la arteriosclerosis, por lo que es importante:

Reducir el Total de Grasas.

Menos grasas en su alimentación significa que hay menos "material de residuos" para usar por el hígado en la producción de colesterol. La grasa debe representar alrededor del 30% o menos de su alimentación diaria.

Reducir la Grasa Saturada.

Las grasas formadas por ácidos grasos de cadena larga (más de 8 átomos de carbono), como los ácidos láurico, mirístico y palmítico, se consideran que elevan los niveles plasmáticos de colesterol asociado a las lipoproteínas LDL.

Ya que el hígado produce colesterol de manera más eficiente de las grasas saturadas que de las insaturadas, cambiar el tipo de grasas que consume puede ayudar a disminuir sus niveles de colesterol.

Las grasas saturadas son por lo general sólidas a temperatura ambiente y pueden ser encontradas en carnes grasosas como el tocino y el chorizo, la mantequilla, el queso, la manteca de cerdo, el aceite de palma y el de coco.

Reducir las Grasas Parcialmente Hidrogenadas.

Para prolongar la vida en los anaqueles de los alimentos, en especial la margarina, los bocadoillos y los productos cocinados, los fabricantes utilizan aceites líquidos vegetales, que han sido parcialmente modificados para formar, grasas trans. Los ácidos grasos *trans* no sólo aumentan la concentración de LDL en la sangre sino que disminuyen las lipoproteínas HDL. Alimentarse con una dieta que contenga estos productos ha sido asociado con un elevado riesgo de enfermedades cardiovasculares. En la actualidad muchos productos especifican su contenido de grasas trans.

Incremente las Grasas Monoinsaturadas.

Reducen los niveles plasmáticos de colesterol asociado a las lipoproteínas LDL[□]. Se encuentran en el aceite de oliva, el aguacate, y algunos frutos secos, elevan los niveles de lipoproteínas HDL, para las personas cuyo nivel de triglicéridos se eleve o sus niveles de HDL disminuyan con la alimentación, el reemplazo de algunas de las calorías carbohidratadas por algún otro aceite monoinsaturado, puede ser benéfico.

Incrementar las Grasas Poliinsaturadas.

Formadas por ácidos grasos de las series omega-3, omega-6. Los efectos de estas grasas sobre los niveles de colesterol plasmático dependen de la serie a la que pertenezcan los ácidos grasos constituyentes, así, las grasas ricas en ácidos grasos de la serie omega-6 reducen los niveles de las lipoproteínas LDL y l[□]as grasas ricas en ácidos grasos de la serie omega-3 (ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentaenoico) tienen un efecto más reducido.[□] Se encuentran en la mayoría de los pescados (bonito, atún, salmón, etc.), semillas oleaginosas y algunos frutos secos (nuez, almendra, avellana, etc.).

Comer pescado ha estado constantemente asociado con una disminución en las muertes repentinas por ataque cardíaco. Las grasas insaturadas también se encuentran en aceites líquidos vegetales y en nueces crudas o tostadas y en semillas.

*Preferir**Disminuir*

Lácteos

Leche descremada
(<1.5 g/L)
Yoghurt "light"
Requesón
Queso cottage
Queso fresco
Queso panela
Queso mozzarella

Leche entera
Mantequilla
Crema, media crema
Nata de leche
Yoghurt entero
Quesos añejos y
cremosos
Helados de leche

Cárnicos y huevo

Pescado blanco
Pavo y pollo sin piel
Carne magra de res, cordero,
Cerdo (lomo), conejo y venado Langosta, langostino, jaiba,
Pulpo y calamar
Clara de huevo
Camarón

Visceras
Tocino
Cortes grasosos de
res, cerdo y cordero
Embutidos de cerdo
Morcilla
Huevas de pescado
Ostión y almeja
Yema de huevo
Pato

Grasas y aceites

Aceite de olivo
Aceite de canola
Aceite de maíz
Aceite de girasol
Aceite de soya
Margarinas blandas
Mayonesa y aderezos
"light"

Manteca animal
Manteca vegetal
Aceite de coco y
palmito
Margarina dura
(hidrogenada)
Mayonesa y aderezos

Pan, cereales y leguminosas

Pan integral de trigo o centeno
Tortilla de trigo
Galletas integrales sin
aceite hidrogenado
Cereal integral
Arroz
Frijol, haba y lenteja

Bizcochos
Galletas dulces
Pasteles y
pastelillos
Alimentos chatarra

Frutas, vegetales y raíces

Frutas de "tierra fría"
(manzana, pera, fresa, higos,
chabacano, uvas, etc.)
Frutas tropicales
plátano, mango, piña,
cítricos)
Todos los vegetales
(verduras, nopal,
jitomate, etc.)
Raíces (papa, camote, jicama, etc.)

Productos de coco
y palma

Tabla 11. Recomendaciones generales de la dieta prudente ²³

6. ANÁLISIS^{23, 48, 59, 65}

La aterosclerosis es una enfermedad relacionada con los lípidos sanguíneos (fosfolípidos, triglicéridos y colesterol) que en concentraciones normales aportan energía. Los fosfolípidos se utilizan para formar membranas, los triglicéridos como reserva de energía y el colesterol regula y favorece reacciones químicas.

Cuando hay una alta concentración de lípidos, los fosfolípidos y triglicéridos no intervienen de manera directa en el desarrollo de los ateromas, sino que son factores predisponentes, que en conjunto con altas concentraciones de colesterol (más de 200 mg/dL), favorecen o potencian la formación de la placa ateromatosa; por su parte el colesterol interviene de manera directa ya que se acumula en la capa media de las arterias de mediano y gran calibre provocando el endurecimiento de la pared (aterosclerosis) de estas.

El colesterol se encuentra circulando en la sangre como lipoproteínas, las cuales se encargan de transportarlo, éstas a su vez se clasifican por su densidad en, alta (HDL), mediana (IDL), baja (LDL), y muy baja (VLDL). Las HDL y las LDL están consideradas como las más asociadas a la aterosclerosis. Las LDL son las de mayor circulación en el organismo y están encargadas de transportar el colesterol de hígado e intestino hacia las células periféricas donde, finalmente es depositado y además regula las actividades celulares, satisfaciendo sus necesidades energéticas. Por su parte, las HDL se encargan del transporte reverso del colesterol que lo conducen de las células periféricas hacia el hígado para su posterior excreción en las heces como coprostanol o bien, es reciclado para la formación de ácidos biliares que se utilizan para la emulsión de grasas las cuales facilitan la digestión y la absorción de éstas.

Cuando hay un equilibrio sanguíneo entre las HDL (60 mg/dL) y las LDL (menos de 100 mg/dL) el organismo se mantiene en correcto funcionamiento; en caso de una variación de concentraciones, menor de 60 mg/dL de las HDL y mayor de 100 mg/dL de las LDL, el organismo acumulará el colesterol en la pared de las arterias. Las LDL sufren modificaciones químicas formando LDL oxidadas que dañan directamente la pared del endotelio y facilitan la entrada a la intima ó simplemente se acumulan en lesiones realizadas por algún otro factor de riesgo y se origina la formación de la estria grasa.

Donde se acumulan las LDL oxidadas, hay migración de monocitos y linfocitos que se activan y fagocitan al colesterol, originando células espumosas (macrófagos con

grandes cantidades de colesterol en su interior), colesterol y liberación de factores inflamatorios.

En el estadio de estría grasa no hay síntomas, es potencialmente reversible, se le denomina fase pre-proliferativa y ocurre en las dos primeras décadas de la vida.

En las persona adultas aproximadamente a partir de la cuarta década la formación de estría grasa se acentúa, hay proliferación y migración de las células musculares a la intima provocando el endurecimiento de la placa.

Una amplificación en cascada de todos los fenómenos provocan una hiperplasia de la intima y media de la pared, ulceración en la superficie luminal y en algunos casos hemorragia. Esto origina la agregación de plaquetas al área dañada, formación de trombos que disminuyen la luz arterial y por lo tanto el flujo sanguíneo, dando lugar a los aneurismas que desencadenan mareos, sueño y en algunos de los casos pérdida de la conciencia momentánea. Por otro lado el trombo puede tapar completamente la vena y los síntomas aparecen inmediatamente, según el área afectada, provocando eventos vasculares cerebrales, infarto agudo al miocardio, angina de pecho, calambres, eventos vasculares cardiacos, entre otras y, en el peor de los casos, la muerte.

Las enfermedades cardiovasculares son de las principales causas de muerte en México, además causan la pérdida de años de vida laboral activa. El aumento de estas enfermedades ha sido por incremento de los factores de riesgo, como el consumo de tabaco que provoca la oxidación del colesterol; concentraciones altas de LDL y bajas de colesterol HDL en sangre; hiperlipidemias hereditarias, desordenes metabólicos de los lípidos; obesidad debida al consumo en exceso de grasas, especialmente las saturadas e hidrogenadas ó también llamadas trans; la falta de ejercicio y la edad donde algunas de las funciones endoteliales y metabólicas comienzan a fallar.

Para prevenir o controlar el desarrollo de los ateromas se recomienda un chequeo general mediante una valoración clínica, análisis clínicos, para determinar la concentración de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos y, sí el médico lo considera necesario, estudios de imagen para determinar el riesgo.

Según los estudios de Framingham, se considera como riesgo absoluto a la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardio-vascular en los próximos 10 años al

paciente que presente una presión arterial 120/80 mmHg; el colesterol total mayor a 200 mg/dL, LDL > 130 mg/dL, diabético y fumador; por el contrario se considera paciente de bajo riesgo a quien pueda desarrollar la enfermedad en los próximos 10 años, aquél que tenga una presión arterial <120/80mmHg, colesterol total entre 160 a 199mg/dL, LDL inferior a 100 mg/dL, o tenga HDL superior a 55 mg/dL, no diabético ni fumador; además, según los estudios la enfermedad aterosclerótica se presenta en un hombre por cada cinco y en una mujer por cada diecisiete al llegar a los 60 años.

Todos los factores de riesgo tienen diferentes mecanismos de acción y afectan a lo largo del proceso aterosclerótico potenciando diferentes pasos, desde el daño a la pared arterial hasta la complicación de la aterosclerosis. Por lo que la valoración clínica para determinar el riesgo es importante para que el paciente prevenga, controle y/otenga un tratamiento a tiempo; el ejercicio junto con una modificación en la dieta pueden ser muy efectivos para controlar los factores de riesgo asociados y retrasar así la progresión natural de la arteriosclerosis en los casos menos graves; para los casos avanzados será necesario administrar medicamento o practicar una intervención quirúrgica, según sea el caso, para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad y reducir la mortalidad.

7. CONCLUSIONES^{23, 33, 34, 41}

La aterosclerosis es una enfermedad crónica - degenerativa, que ha ido en aumento durante los últimos años de una manera alarmante, provoca la pérdida de años de vida laboral activa y es una de las primeras causas de muerte en México; el incremento de esta enfermedad se da por el estilo de vida como, por ejemplo, poca actividad física, factores de riesgo predisponentes y baja calidad de alimentación. El desarrollo de ésta enfermedad se relaciona con la concentración en sangre y el metabolismo de los lípidos, principalmente del colesterol.

La aterosclerosis tiene un proceso prolongado de desarrollo, puede comenzar desde la infancia y adolescencia, principalmente en personas con factores de riesgo predisponentes sin provocar síntomas aun teniendo concentraciones altas de lípidos.

En concentraciones normales, los fosfolípidos se utilizan para formar las membranas, los triglicéridos son reserva de energía y el colesterol tiene actividad reguladora. Cuando se eleva la concentración de lípidos, los fosfolípidos y triglicéridos, no intervienen de manera directa en la formación del ateroma sino que actúan como factores predisponentes. El colesterol por su parte interviene directamente en la formación de los ateromas, se acumula en la íntima de las arterias que en conjunto con diversos factores de riesgo desarrolla el ateroma y tras una serie de reacciones de oxidación, componentes inflamatorios, proliferativos y trombóticos, se desarrolla la aterosclerosis. Si el ateroma progresa, provoca lesiones que liberan el contenido de éste, dando origen a complicaciones que finalizan en aneurismas, infarto al miocardio, angina de pecho, eventos vasculares, etc. enfermedades que provocan incapacidad o inclusive la muerte.

Por lo anterior descrito se considera importante realizar un chequeo periódico tanto en personas de alto riesgo, como las que no presentan antecedentes e incluso, las personas de complexión delgada, ya que este monitoreo es importante para dar un diagnóstico y atención oportuna. La valoración debe complementarse, a través del médico, con una historia clínica adecuada; por su parte el apoyo del químico farmacobiólogo es una pieza importante en la realización de estudios de laboratorio precisos y confiables, los cuales son fundamentales para que el médico de un diagnóstico certero y, de ser necesario, indicar estudios de imagen. La información emitida en el presente trabajo auxilia al público en general y, principalmente, al médico para que intervenga de manera correcta y oportuna, bien para prevenir la aterosclerosis, así como evitar sus complicaciones, o bien para controlarla y/o dar un tratamiento oportuno para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el índice de mortalidad.

8. GLOSARIO.

Ácidos grasos omega 3. Son ácidos grasos esenciales poliinsaturados, que el organismo humano no los puede fabricar a partir de otras sustancias. Tiene el primer enlace doble en el carbono de la posición 3.

Ácidos grasos omega-6. Son ácidos grasos insaturados con el primer enlace doble en el carbono de la posición 6.

Ácidos grasos. Moléculas formadas por una larga cadena hidrocarbonada de tipo lineal, y con un número par de átomos de carbono y en un extremo de la cadena un carboxilo.

Adipocito. Célula del tejido adiposo de forma redondeada, con citoplasma y núcleo comprimido contra la membrana celular por acción de la gran gota de grasa que almacena en su interior que es reserva nutritiva para el organismo.

Angioplastia. Procedimiento que consiste en introducir un balón para dilatar una arteria ocluida (total o parcialmente), con el fin de restaurar el flujo sanguíneo, obstruido por placas de colesterol y/o trombo.

Apolar. Carece de polos, se suele usar el término hidrófobo.

Apoproteína. Porción proteica de las lipoproteínas, sirven de componente estructural de las lipoproteínas, cofactores y activadores de sistemas enzimáticos.

Arterias. Vasos que llevan la sangre oxigenada desde el corazón a otras partes del cuerpo.

Arteriolas. Pequeñas arterias por las cuales llega la sangre a los capilares.

Arteriolosclerosis. Se usa exclusivamente para el endurecimiento de las arteriolas o arterias de pequeño calibre.

Arteriosclerosis. Término generalizado para cualquier endurecimiento con pérdida de la elasticidad de las arterias.

Aterogenesis. Proceso de formación de ateromas.

Ateroma. Del griego athéré, papilla. Lesión crónica de las arterias caracterizada por la formación, en la túnica interna, de placas amarillentas constituidas por depósitos lipídicos.

Aterosclerosis. Endurecimiento causado específicamente por placas de ateromas.

Autocrina. Tipo de secreción química que afecta a la misma célula que secretó la sustancia, a través de la producción celular de un factor y un receptor específico para ello.

Ayuno. Abstinencia de ingesta calórica, durante un lapso de 8 a 12 horas.

Bilis. Líquido de color pardo verdusco que tiene la función de emulsionar las grasas, produciendo microesferas y facilitando así su digestión y absorción

Capilares. Vasos microscópicos que están presentes en íntima cercanía de prácticamente cada célula del organismo; por lo general conectan arteriolas con vénulas.

Catecolaminas. Aminas derivada del aminoácido tirosina que actúan como hormonas o neurotransmisores.

Células cebadas. Ver Mastocito

Células diana. Células donde las hormonas ejercen su efecto.

Circulación general (o sistémica). Incluye toda la sangre oxigenada que sale del ventrículo izquierdo por la aorta y que regresa desoxigenada al atrio derecho después de circular por todos los órganos.

Citocinas. Son producidas mayoritariamente por leucocitos e intervienen en la regulación de las células del sistema inmune y los procesos inflamatorios.

Citotóxica. Dañino para las células

Claudicación intermitente. Dolor en los grupos musculares distales debidos a una obstrucción arterial crónica, generalmente en miembros inferiores.

Colesterol esterificado. Colesterol combinado con un ácido graso de cadena larga.

Colesterol. Molécula esteroidea, formada por cuatro anillos hidrocarbonados más una cadena alifática de ocho átomos de carbono en el C-17 y un OH en el C-3 del anillo A.

Coprostanol. Esteroles más abundantes en heces humanas

Diabetes. Enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de insulina.

Dieta. Conjunto de alimentos que se consumen cada día.

Dislipidemias. Alteración de la concentración normal de los lípidos en la sangre.

Endocitosis. Proceso mediante el cual las células absorben las moléculas de fuera que envuelve con sus membranas celulares.

Endógena. Referente a algo que es originado dentro de una cosa.

Eritrocitos. Células sanguíneas transportadoras de oxígeno.

Exógena. Causado por algo externo.

Factor de riesgo. Condición que incrementa la probabilidad de desarrollar enfermedad.

Fibroblasto. Es la célula del tejido conjuntivo y la responsable de la formación de las fibras y de la matriz extracelular.

Fosfolípidos. Lípidos que están formados por una molécula de glicerol esterificada en las posiciones 1 y 2 por dos ácidos grasos, con la posición 3 esterificada por un ácido fosfórico

Glándulas endocrinas. Glándulas de secreción interna que producen hormonas, vertiéndolas directamente a los capilares sanguíneos.

Grasas hidrogenadas. Mediante un proceso tecnológico denominado hidrogenación catalítica, los aceites se tratan para obtener mantecas o grasas hidrogenadas, este proceso, tiene como inconveniente la formación de ácidos grasos cuyas insaturaciones (dobles enlaces) son de configuración trans.

Grasas insaturadas. Formadas principalmente por ácidos grasos insaturados. Son líquidas a temperatura ambiente y comúnmente se les conoce como aceites.

Grasas monoinsaturadas. Son ácidos grasos de cadena carbonada par que poseen una sola insaturación en su estructura, es decir, poseen un solo doble enlace carbono-carbono.

Grasas poliinsaturadas. Son ácidos grasos que poseen más de un doble enlace entre sus carbonos. Dentro de este grupo encontramos el ácido linoleico ($\omega 3$) y el linoleico ($\omega 6$)

Grasas saturadas. Grasas formadas por ac. grasos de cadena larga (más de 8 átomos de C)

Grasas. Ver lípidos

Hepatocito. Célula propia del hígado.

Hidrofóbico. Sustancia repelida por el agua.

Hidrólisis. Reacción química donde se combinan con los iones hidronio u oxonio, H_3O^+ o bien con los iones hidroxilo, OH^- , o ambos.

Hipercolesterolemia. Altas concentraciones de colesterol en sangre.

Hiperplasia. Aumento de tamaño de un órgano o de un tejido.

Hipertrigliceridemia. Valores de triglicéridos mayores de 250 mg/dl.

Hipolipemiantes. A los medicamentos que reducen los niveles de los lípidos en la sangre.

Isquemia. Disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo.

Leucocitos. Glóbulos blancos.

Lípidos. Generalmente se refiere a los acilglicéridos, ésteres en los que uno, dos o tres ácidos grasos se unen a una molécula de glicerina, formando mono, di y triglicéridos.

Lipoproteína. Complejo macromolecular que sirve en el plasma de vehículo de transporte del colesterol y otros lípidos.

Lumen o luz. Es el espacio en el interior de la vena.

Macrófago. Célula polifuncional (fagocitosis, secreción, presentación de antígenos) procedente de los monocitos de la sangre.

Mastocito(o célula cebada). Célula que participa en la inflamación y desempeña un papel central importante en la alergia su principal función es producir y almacenar potentes mediadores químicos del proceso inflamatorio.

Mitógenos. Factores que actúan en el ciclo celular estimulando la división célula.

Monoglicéridos. Compuestos por un glicérido unido covalentemente a una cadena de ácidos grasos a través de un enlace éster.

Morbilidad. Cantidad de personas o individuos considerados enfermos o víctimas de una enfermedad en un espacio y tiempo determinados.

Mortalidad. Indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada 1.000 habitantes, durante un período determinado generalmente un año.

Paracrina. Secreción química que afecta a una célula vecina y a la célula emisora.

Placas ateromatosas. Lesiones focales características de la aterosclerosis.

Plaquetas. Células producidas por los megacariocitos en la médula ósea mediante el proceso de fragmentación citoplasmática, importante en la coagulación.

Plasma. Líquido en el que se encuentran suspendidas, células sanguíneas, sales minerales, glucosa, proteínas, algunos lípidos como el colesterol, y hormonas principalmente.

Quilo. Líquido lechoso que contiene sustancias nutritivas que atraviesan las membranas del intestino delgado y llegan a la sangre que se encarga de distribuir estas sustancias nutritivas a todo el cuerpo.

Quimiotaxis. Fenómeno en el cual las bacterias y otras células de organismos uni o multicelulares dirigen sus movimientos de acuerdo a ciertas sustancias químicas del medio.

Resistencia a la insulina. Disminución de la acción de esta hormona en los tejidos muscular, hepático y adiposo.

Sangre. Es un tejido fluido de un color rojo característico por la presencia del pigmento hemoglobínico contenido en los eritrocitos.

Sedentarismo físico. Carencia de actividad física fuerte.

Tabaquismo. Adicción al tabaco provocada, principalmente por la nicotina.

Tasa de mortalidad. Es el indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada 1.000 habitantes, durante un período, generalmente un año.

Tejido adiposo. Tejido graso. Tejido de origen mesenquimal (un tipo de tejido conjuntivo) conformado por adipocitos que acumulan lípidos en su citoplasma.

Triglicéridos. Moléculas de glicerol, esterificadas con tres ácidos grasos. Principal forma de almacenamiento de energía en el organismo. También llamados triacilgliceroles.

Túnica externa (adventicia). Integrada principalmente por tejido conectivo; incluye fibras elásticas y colágenas, y algunas células de músculo liso.

Túnica media. Más gruesa y está compuesta por fibras elásticas y células de músculo liso.

Vaso sanguíneo. Estructura hueca y tubular que conduce la sangre impulsada por el corazón.

9. REFERENCIAS

(POR APARICION)

1. SECRETARÍA DE SALUD. *Programa Nacional de Salud 2007-2012, Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud*: Primera edición. Impreso y hecho en México, 2007. Pp. 23-51.
2. *The role of lipids and lipoproteins in arteriosclerosis*: Gofman. J. W. Science. 1950, III, pp. 167-169.
3. *Modification of serum cholesterol and phospholipids levels*. Kinsell. L. W. Dietary J Clin Endocrinol 1952;, vol. 12: pp. 909-913.
4. *Hiperlipidemia familiar combinada: caracterización en población mexicana* Carlos A. Aguilar Salinas, Adriana Huertas et. al; Revista de Endocrinología y Nutrición, Abril-Junio 2002, Vol. 10, No. 2 pp. 58 - 62
5. *Brief history of the relationship between cholesterol and cardiovascular diseases*. Alfonso Valenzuela B, Nora Morgado t; Revista Chilena. Agosto 2006 vol. 33, no. 2, pp.: 130-134
6. *Fats and oils in human nutrition: an historical overview*. Alfonso Valenzuela, B. Nora Morgado, t.; Revista Chilena de nutrición; 2005, vol. 32; núm. 2, pp. 88-94.
7. *Consideraciones sobre la historia de la bioquímica en México*. Gabriela Castañeda López. Anales Médicos, oct. - dic. 2002, vol. 47, núm. 4 pp. 232-239.
8. GERARD J. TORTORA Y BRYAN H. DERRICKSON. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11ª edición. México: Ed. Harla. Pp. 604-632; 786-795.
9. <http://www.wikipedia.com.mx>
10. KOOLMAN, J.; RÖHM, K. *Bioquímica: texto y atlas*. 3ra edición. México: Editorial panamericana, 2005. Pp. 162-163; 306-307; 314-315
11. MATHEW N; LEVI et. Al. *Fisiología Berne y Levi*. 4ª edición. España: Ed. Elsevier, España S. A, 2006. Pp. 298-303; 473-494; 604-611.
12. TODD-SANFORD; DAVIDSOHN HENRY. *El laboratorio en el diagnóstico clínico: homenaje a Todd-Stanford y Davidsohn Henry*. 7ª edición. Barcelona España: Ed. Salvat. S.A., 1984. Pp. 181-219.
13. Dr. CHAPMAN. *Lípidos*. 1ª edición. España: Ed. Alhambra, 1973. Pp. 1-13; 62-75.
14. PANIAGUA Ricardo. *Citología e Histología vegetal y animal: biología de las células y tejidos animales y vegetales*. 3ª edición. España: Mc Graw Hill Interamericana, 2007. Pp. 600-604.

15. HARPER; HAROLD; ANTHOY. *Bioquímica de Harper*. 25 edición. México D.F: Ed. El Manual moderno, 2003. Pp. 309-351.
16. ROBINSON David S. *Bioquímica y valor nutritivo de los alimentos*. 1^{ra} edición. España: Ed. Acribia S. A., 1991. Pp. 268-279.
17. PACHECO LEAL Daniel. *Bioquímica Médica*. 1^{ra} edición. México: Ed. Limusa, 2004. Pp. 393-399.
18. Dr. DIAZ ZAGOYA Juan C; HICKS GOMEZ Juan José. *Bioquímica e inmunología*. 1^{ra} edición. México: Ed. Facultad de Medicina UNAM, 1988. Pp.525-542.
19. STAUNTON WEST Eduard; HOWARDS MASON; et. al. *Bioquímica Medica*. 4^{ta} edición. México. Ed. Interamericana, 1969. Pp. 787-790; 1057-1058.
20. D'OCÓN NAVAZA C; GARCÍA-SAAVEDRA MJ; VICENTE GARCÍA JC. *Fundamentos y Técnicas de Análisis Bioquímico: Análisis de Muestras Biológicas*. 1^a edición. Madrid: Editorial Paraninfo, 1999. Pp. 73-87.
21. HENRI. F; CANNONA Donald. *Química Clínica, Principios y técnicas*. 1^a edición. Barcelona España: 1980. Tomo 1,2. Pp. 1431-1520.
22. MACDONALD I.; ROCHE H. Nutrición y metabolismo. 1^{ra} edición. Zaragoza España: Ed. Acribia, 2006. Pp. 251-275.
23. Dr. MEANEY E; Dr. RIVERA J. M. et al. *Aterosclerosis y sus precursores*. 1^{ra} edición. México D. F.: Ed. Intersistemas S.A. de S.V. 1998. Pp 2-50.
24. GONZÁLEZ ROMERO Sergio; A. LLAMAS ESPERÓN Guillermo; et. al. *Aterosclerosis. Epidemiología y su prevención*. 1^a edición. México: Ed. Intersistemas S.A., 1999. Tomo 4. Pp 2-30.
25. KALANT Harold. Principios de farmacología medica. 6^{ta} edición. México: Ed. Oxford University Press. 2002. PP. 487-500.
26. PAGE; CURTIS; WALKER; ET. Al. *Farmacología integrada*. 1^{ra} edición. España: Ed. Harcourt. 1997. Pp. 33-34, 267-269.
27. LITTER Manuel. *Compendio de Farmacología*. 2^a edición. Argentina: Ed. El Ateneo, 1981.
28. ÁNGEL M. Gilberto; ÁNGEL R; Mauricio et al. *Interpretación Clínica en el Laboratorio*. 7^a edición. Colombia: Ed. Panamericana, 2006.

29. González de Buitrago JM; Arilla Ferreiro E; Rodríguez-Sedade M; et al, *Bioquímica Clínica*. 1^{ra} edición. Madrid: Editorial McGraw-Hill.-Interamericana. 1998
30. *Problemática de la aterosclerosis en México*, Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC, Revista Mexicana de Cardiología, abril-junio 1999 número 2 volumen 10 pp. 59-63
31. *Epidemia global de enfermedades vasculares crónicas. un nuevo paradigma y desafío*. Dr. Miguel Almaguer López. ciudad de la Habana. Octubre. file:///c:/documents and settings/lourdes/mis documentos/e...ades vasculares crónicas_ un nuevo paradigma y desafío.htm (4 of 9)12/03/2008
32. *Salud Pública de México*. estadísticas de mortalidad en México muertes registradas en el año 2000, pp 1-7.
33. *La aterosclerosis: una enfermedad dinámica de la íntima arterial, con una evolución crónica en una fase predecible y otra impredecible*. Manuel Vaquero, Servicio de Anatomía Patológica. Medicina Clínica. vol. 109. núm. 6. 1997. pp. 229-235
34. *Lípidos, Aterogénesis y Riesgo Coronario*. Federación Mexicana de Patología Clínica, AC. Revista Mexicana de Patología Clínica, julio-septiembre 2005, volumen 52, número 3, pp. 176-189.
35. *Estatinas: el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y su tratamiento con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima a reductasa*, Michael H. Davison Terry A Jabson, Septiembre de 2001; pp. 1-7.
http://www.elmundo.es/medscape/terapeuticas/26/terapeuticas_26_imprimir.html.
36. *Concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y enfermedad arterial coronaria*. Oscar Pérez Méndez, Gérald Luc, Carlos Posadas Romero. Arch. Inst. Cardiología Méx. 2000, vol. 70, pp. 312-321.
37. *Disfunción endotelial en la aterosclerosis: papel protector de las estatinas*, O. Hernández Perera y S. Lamas, Centro de Investigaciones Biológicas. Madrid. Nefrología. 1998. vol. 18. Pp. 101-109
38. *Aterosclerosis, colesterol y pared arterial: algunas reflexiones*. Dr. José E. Fernández Britto Rodríguez, et. al; Instituto superior de ciencias médicas de la habana; Rev. Cubana Investigación Biomédica 1999, vol. 18, no. 3, pp. 169-75.
39. *Introducción de la determinación del "colesterol inmune" en la práctica investigativa de la aterosclerosis coronaria* Lic. Giovanna Pereira roca, Lic. Arturo

- Reyes Durán, et. al, Instituto nacional de endocrinología, Rev. cubana Investigación Biomédica 2000, vol. 19, no. 3, pp. 178-82.
40. *Remodelado del trombo: punto clave en la progresión de la aterosclerosis coronaria*, Valentín Fuster, Cardiovascular Institute. Nueva York, 2000 Rev. Esp. Cardiol. vol. 53, no. 1, pp. 2-7.
 41. *Dislipidemias en niños y adolescentes: diagnóstico y prevención*. Heller Rouassant, Solange. Med. Hosp. Infant. Mex. 2006, vol.63, n.3, pp. 158-161, 1665-1146.
 42. *Dislipidemia del paciente críticamente enfermo*. Dr. Raúl Carrillo E, Dr. Roberto Carvajal Ramos, Cirugía, septiembre-octubre 2005, volumen 73, no. 5; pp. 405-415.
 43. *Conceptos sobre disfunción endotelial concepto actual de la disfunción endotelial*, Dr. César Rodríguez Gilabert; XIII congreso nacional de cardiología, Guadalajara, Jalisco, México, Octubre 2008; pp1-2.
 44. *Cholesterol and lipoprotein levels and hypercholesterolemia in adolescents of the MéxicoCity*. Dra. Irina Elizabeth Juárez Muñoz; Dra. María Salomé Anaya Flore; et. al. Departamento de Pediatría Médica Preescolares, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Servicio de endocrinología UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F., México.av. Cuauhtemoc, no. 330, col. doctores, c. p. 06720, México, d. f., México. 01-08-2006: pp. 1-4.
 45. *Nuevos factores de riesgo en aterosclerosis*, Alvarado S, López M, Quintero M, Toro F, Vásquez a y Viloría M. Facultad de Medicina Escuela José María Vargas Caracas-Venezuela. Rev. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular Cuba 2003 vol. 42, no. 3; pp. 1-5.
 46. *Diagnóstico preclínico de la aterosclerosis: función endotelial*. Dr. CS. David García Barreto, Dr. Raymid García Fernández, et. al; Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Rev. Cubana Med. 2003, vol. 42, no. 1, pp. 58-63.
 47. *Diagnóstico incruento de la aterosclerosis por ultrasonido. estructura vascular grosor íntima-media de la pared arterial*. Dr. Raymid García Fernández, DF. Javier García Pérez Velazco, Special Articles. June 2000, vol. 53, no. 06.
 48. *Perfil lipídico*, Isaac Túnez Fiñana, Aurora Galván Cejudo; Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Avda. Menéndez Pidal s/n, 14071-Córdoba, Campus de Rabanales, Edif. Severo Ochoa 14071-Córdoba; 2001; pp1-2.
 49. *Comparación entre la determinación analítica del colesterol-LDL y su estimación por cálculo*, Ramírez A, Pistilli N, Echagüe G, Zavala de Melgarejo MV.

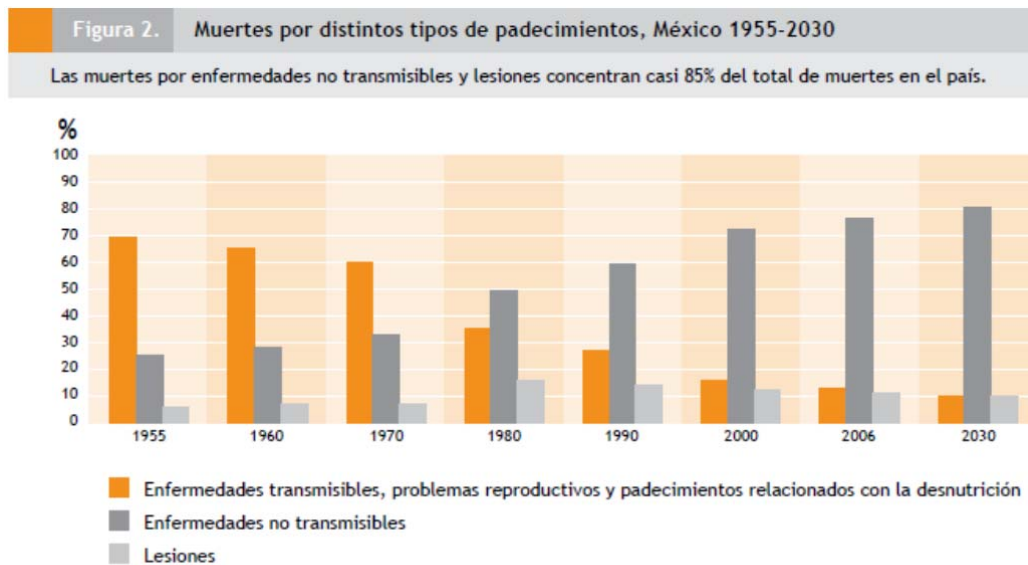
- Departamento de Análisis Clínicos. Instituto de investigaciones en ciencias de la salud - UNA. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, 2005, vol. 1, no. 1; pp. 43-46.
50. *Cholesterol oxides (oxisterols): factors conditioning their formation, biological effects and content in foods*, Alfonso Valenzuela B, Julio Sanhueza C y Susana Nieto K. Universidad de Chile.Rev. Chil. Nutr. agosto 2002, vol. 29, no. 2; pp. 1-8.
 51. *Estatinas en el tratamiento de dislipemias*, Marhuenda Departamento de Farmacología. Universidad de Sevilla academia iberoamericana de farmacia, Ars Pharmaceutica, 2002, vol. 43, no. 1-2, pp. 83-85
 52. *Norma oficial mexicana nom-037-ssa2-2002, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias.*
 53. *Estratificación de riesgo cardiovascular*. Martínez Reding, Jesús. Arch. Cardiol. Me. 2006, vol.76, no.2, pp. 176-181.
 54. *Perfil de lípidos en recién nacidos sanos y su correlación con los niveles de lípidos maternos*, Irina e. Juárez, Gerardo Rivera Silva, et. al;Salud Pública de México septiembre-octubre de 1999, vol.41, no.5. Pp. 1-4.
 55. *Bases moleculares de las propiedades antiaterogénicas de las lipoproteínas de alta densidad*. Carlos Calvo. Facultad de Farmacia. Universidad de Concepción. Chile. 2008, vol. 20, no. 3, pp. 116-125.
 56. *El monocito/macrófago como diana terapéutica en la aterosclerosis*. Jordi Pou, Alba Rebollo y Marta Alegret, Unidad de Farmacología y Farmacognosia. Universidad de Barcelona. 2007, vol. 19, no. 2, pp. 92-108.
 57. *Prácticas de bioquímica clínica y patología molecular humana 3o Curso* Licenciatura de Farmacia Bioquímica, Toxicología y Medicina legal Universidad de Sevilla Facultad de Farmacia, 2003, pp.34-38.
 58. *Estratificación de riesgo cardiovascular*.Jesús Martínez Réding, Archivos de Cardiología en México, abril-junio 2006, vol. 76 supl.2, pp. 176-181.
 59. *Instrumentation Laboratory Company*- Lexington, MA 02421-3125 (USA); *Clinical Chemistry* (Inserto de procedimientos) IL TesTM LDL Colesterol; pp. 1-2.
 60. *Recomendaciones para la determinación de la concentración en suero del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad*;Mercedes Palacios, Margarita Esteban, José Ángel Aguilar, et al; Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular;Química Clínica; 1999 18(1); 33-40.
 61. www.wikipedia.com.mx

62. *Role of insulin resistance in human disease.* Reaven GM. Banting lecture; Diabetes 1988;37:1595-1607.
63. *Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis:* Vogel RA.: a review. Clin Cardiol.1997; 20:426-432.
64. *Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular. ¿Fin de la controversia?;* Juan Rubiés-Prat y Juan Pedro-Botet ET AL. *Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España; Med Clin (Barc)* 2003;120(8):303- 307
65. *Novel Risk Factors for Atherosclerosis.* Athanasia Papazafiropoulou, Nicholas Katsilambros and Nicholas Tentolouris. Athens University Medical School, 1st Department of Propaedeutic Medicine, Laiko General Hospital, 17 Ag. Thoma The Open Biomarkers Journal, 2008, 1, 36-47
66. *Novel Risk Factors for Atherosclerotic Disease.* Lauren S. Schlesselman, PharmD Assistant Clinical Professor, University of Connecticut, School of Pharmacy.
67. *Metabolismo de la homocisteina y su relación con la aterosclerosis.* Dr. Arturo Menéndez Cabezas y José E. Fernández-Britto Rodríguez. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey; Rev Cubana Invest Biomed 1999;18(3):155-68

10. APÉNDICE A¹

Estadística principales causas de muerte en México

Figura I Muertes por distintos tipos de padecimientos¹



Fuente: DGIS, Secretaría de Salud (datos propios no publicados)

Figura II Principales causas de muerte en mujeres, México 2005¹

Cuadro II. Principales causas de muerte en mujeres, México 2005

Causa	Defunciones	%
Diabetes mellitus	36,280	16.3
Enfermedades isquémicas del corazón	23,570	10.6
Enfermedad cerebro-vascular	14,500	6.5
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9,087	4.1
Cardiopatía hipertensiva	7,552	3.4
Infecciones respiratorias agudas bajas	7,076	3.2
Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	6,720	3
Nefritis y nefrosis	5,269	2.4
Desnutrición calórico-proteica	4,303	1.9
Tumor maligno del cuello del útero	4,273	1.9
Tumor maligno de la mama	4,234	1.9
Asfixia y trauma al nacimiento	4,209	1.9
Tumor maligno del hígado	2,545	1.1
Tumor maligno del estómago	2,524	1.1
Accidentes de vehículo de motor (ocupantes)	2,365	1.1

Fuente: DGIS, Secretaría de Salud (datos propios no publicados)

Figura III Principales causas de muerte en hombres, México 2005¹

Cuadro III. Principales causas de muerte en hombres, México 2005		
Causa	Defunciones	%
Diabetes mellitus	30,879	11.3
Enfermedades isquémicas del corazón	29,843	10.9
Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	20,864	7.6
Enfermedad cerebro-vascular	12,896	4.7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11,183	4.1
Agresiones (homicidios)	8,610	3.2
Accidentes de vehículo de motor (ocupantes)	8,450	3.1
Infecciones respiratorias agudas bajas	7,912	2.9
Nefritis y nefrosis	6,135	2.2
Asfixia y trauma al nacimiento	5,560	2
Enfermedades hipertensivas	5,336	2
Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	4,817	1.8
Tumor maligno de la próstata	4,800	1.8
Desnutrición calórico-proteica	4,139	1.5
Peatón lesionado en accidente de vehículo de motor	3,998	1.5

Fuente: DGIS, Secretaría de Salud (datos propios no publicados)

Figura IV Principales causas de muerte en municipios indígenas, México 2005¹

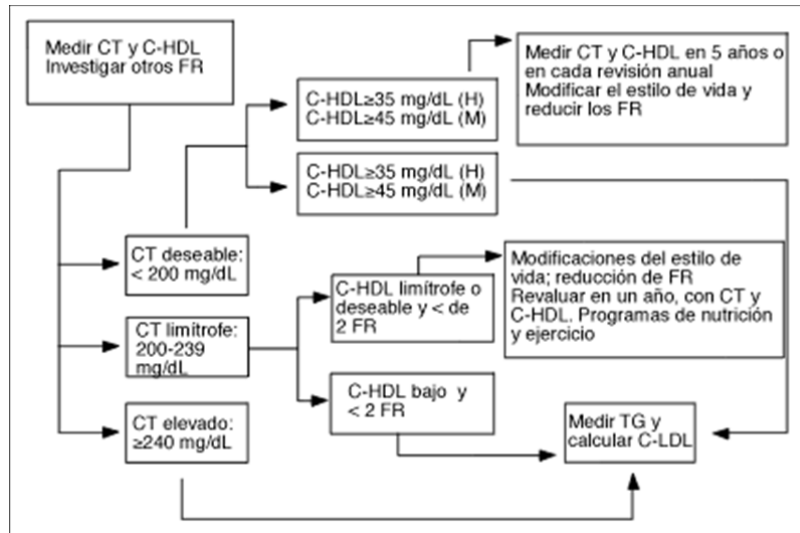
Principales causas de muerte en municipios indígenas, México 2005					
Mujeres			Hombres		
Causa	No.	%	Causa	No.	%
1 Diabetes	1,864	10.9	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	2,447	11.3
2 Enfermedades isquémicas del corazón	1,319	7.7	Enfermedades isquémicas del corazón	1,697	7.8
3 Enfermedad cerebro-vascular	1,036	6.0	Diabetes mellitus	1,471	6.8
4 Cirrosis y otras enfermedades del hígado	735	4.3	Enfermedad cerebro-vascular	1,024	4.7
5 Infecciones respiratorias agudas	698	4.1	Infecciones respiratorias agudas	755	3.5
6 Desnutrición calórico-proteica	685	4.0	Homicidios	709	3.3
7 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	633	3.7	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	597	2.7
8 Enfermedades infecciosas intestinales	483	2.8	Desnutrición proteico-calórica	571	2.6
9 Nefritis y nefrosis	450	2.6	Consumo excesivo de alcohol	569	2.6
10 Cardiopatía hipertensiva	450	2.6	Enfermedades infecciosas intestinales	491	2.3
Causas mal definidas	1,183	6.9	Causas mal definidas	1,156	5.3
Resto	7,619	44.4	Resto	10,246	47.1
Total	17,155		Total	21,733	

Fuente: DGIS, Secretaría de Salud (datos propios no publicados)

11. APÉNDICE B²³

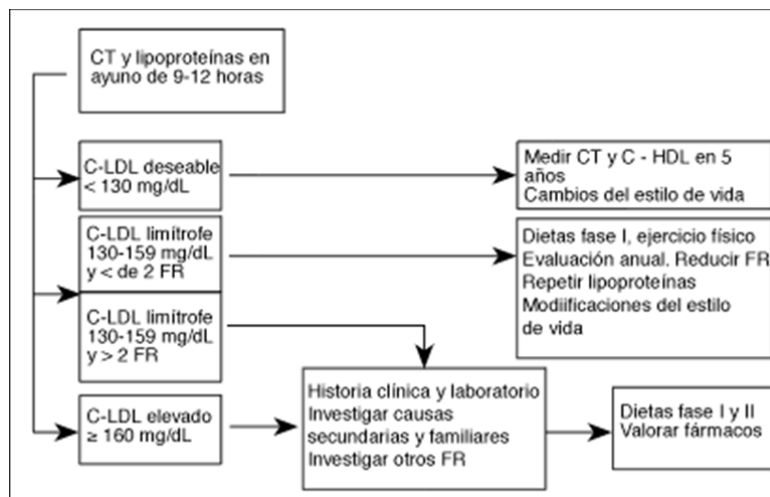
Prevención.

Figura V Prevención primaria. Seguimiento de pacientes con propósito de prevención primaria utilizando colesterol total y C-HDL²³



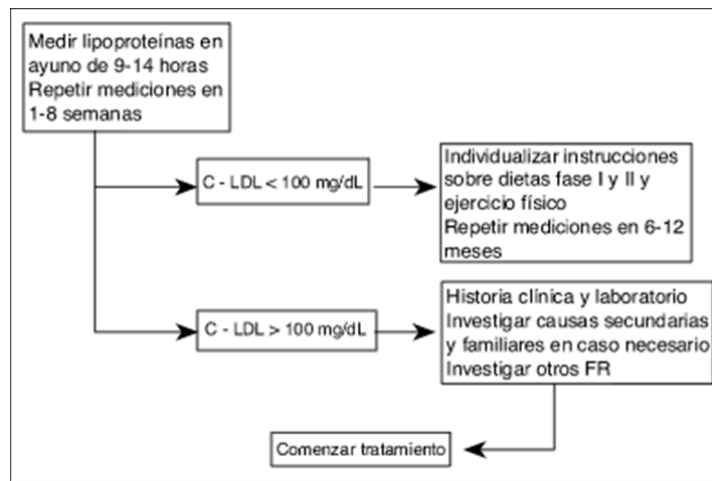
H: hombres; M: mujeres; FR: factores de riesgo

Figura VI Prevención primaria. Seguimiento de pacientes con propósito de prevención primaria utilizando colesterol-LDL²³



FR: factores de riesgo

Figura VII. Prevención secundaria. Seguimiento de pacientes con propósito de prevención secundaria utilizando colesterol-LDL²³



FR: factores de riesgo

Figura VIII. Intervenciones de prevención secundaria²³

1. Modificaciones del estilo de vida
 - a. Dieta prudente baja en grasa y calorías
 - b. Ejercicio dinámico frecuente
 - c. No fumar
 - d. Control de peso
 - e. Ingestión moderada de alcohol
 - f. Manejo de la hostilidad
2. Reducción de los factores de riesgo
 - a. Control de los lípidos séricos
 - b. Control de la hipertensión arterial sistémica
 - c. Control del tabaquismo
 - d. Control de la diabetes
 - e. Reemplazo hormonal en la mujer menopáusica
 - f. Otros
3. Antioxidantes
 - a. Vitamina E
 - b. β -carotenos, vitamina C
4. Antitrombóticos
 - a. Aspirina