



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ASPECTOS GENERALES DE LOS LIPIDOS
RELACIONADOS CON LA DETECCION Y
SEGUIMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

TRABAJO ESCRITO VIA CURSOS
DE EDUCACION CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ALMA DELIA GUERRERO HUESCA

8/17/82

DIRECTOR DE TRABAJO ESCRITO
Q.B P. MARIA DEL SOCORRO CECILIA REYNA RODRIGUEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**ASPECTOS GENERALES DE LOS LIPIDOS RELACIONADOS CON LA
DETECCION Y SEGUIMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS**

TRABAJO ESCRITO
VIA CURSOS EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
ALMA DELIA GUERRERO HUESCA

DIRECTOR DE TRABAJO ESCRITO:
Q.B.P. MARIA DEL SOCORRO CECILIA REYNA RODRIGUEZ

MEXICO, D.F.

2000



ESCRITOS PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

Presidente: PROF. CESAR DOMINGUEZ CAMACHO

Vocal: PROF. LAURA PENICHE VILLALPANDO

Secretario: PROF. MARIA DEL SOCORRO CECILIA REYNA RODRIGUEZ

1er. Suplente: PROF. PATRICIA MORAN WHITE

2o. Suplente: PROF. ALEJANDRO CAMACHO CRUZ

Sitio donde se desarrollo el tema:

Biblioteca de la Facultad de Química de la UNAM

Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UNAM

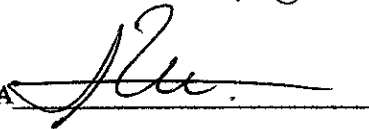
Hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNAM

Director de Trabajo Escrito:

Q.B.P. MARIA DEL SOCORRO CECILIA REYNA RODRIGUEZ



Sustentante: ALMA DELIA GUERRERO HUESCA



A mi Madre Hermila,
Hermanos Abelardo, Carlos, Verónica,
Por su apoyo y comprensión.

A la memoria de mi Padre Abelardo +.
Agradezco toda la enseñanza y apoyo que
en vida me otorgó para mi formación,
de quien estoy orgullosa y seguiré admirando
por lo grande que fue como persona, amigo y
especialmente como Padre.

INDICE

INTRODUCCION.

CAPITULO I. ASPECTOS GENERALES DE LOS LIPIDOS.

1.1 Definición.	2
1.2 Clasificación de los lípidos.	3

CAPITULO II. DIGESTION Y ABSORCION.

2.1 Emulsificación.	8
2.2 Digestión	9
2.3 Formación de micelas.	12
2.4 Absorción de los productos de la digestión.	14

CAPITULO III. METABOLISMO LIPOPROTEICO.

3.1 Apoproteínas.	16
3.2 Enzimas que participan en el metabolismo de las lipoproteínas.	19
Lipoproteín-lipasa (LPL)	19
Lipasa hepática (LH)	23
Lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT)	24
Proteínas transportadoras de ésteres de colesterol. (PTEC)	26

CAPITULO IV. LIPOPROTEINAS PLASMATICAS.

4.1 Quilomícrones.	31
4.2 Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).	33
4.3 Lipoproteínas de baja densidad (LDL).	36
4.4 Lipoproteínas de alta densidad (HDL).	36

CAPITULO V. HIPERLIPOPROTEINEMIAS.

5.1 Clasificación de las hiperlipoproteinemias.	37
5.2 Deficiencia familiar de lipoproteín-lipasa (Quilomicronemia familiar o Fredrickson tipo I).	40
5.2.1 Deficiencia familiar de apoproteína C-II.	41
5.3 Defecto en el receptor LDL. Incremento de la LDL. (Hipercolesterolemia familiar o Fredrickson tipo II A).	41
5.4 Disbetalipoproteinemia familiar. (Incremento de la IDL o Fredrickson tipo III).	42
5.5 Hipertrigliceridemia familiar. (Incremento de la VLDL o Fredrickson tipo IV).	43
5.6 Hiperlipidemia familiar combinada. (Fenotipos IIA,IIb,IV o Fredrickson tipo V)	44

CAPITULO VI. MEDICION DE LOS LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS.

6.1 Toma de muestra de sangre y su almacenamiento.	45
6.2 Estimación de los lípidos plasmáticos.	45
6.2.1 Colesterol. Métodos, colorimétricos y enzimáticos.	45
6.2.2 Triglicéridos. Métodos, químicos y enzimáticos.	47
6.2.3 Fosfolípidos.	49
6.3 Exactitud de las mediciones de colesterol.	49
6.4 Determinación de lipoproteínas.	50
Ultracentrifugación	50
Precipitación selectiva	50
Electroforesis de lipoproteínas.	51
Apoproteínas	52
* Conclusiones.	53
* Bibliografía.	55
* Agradecimientos.	58

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura molecular del Colesterol.	4
Figura 2. Componentes de un triglicérido.	5
Figura 3. Estructura del Glicerol-3-fosfato y ácido fosfatídico.	6
Figura 4. Componentes de los diferentes fosfolípidos.	7
Figura 5. Acciones de las lipasas pancreáticas más importantes.	10
Figura 6. Formación de productos lipolíticos.	11
Figura 7. Estructura de los ácidos biliares y de las micelas.	12
Figura 8. Difusión de micelas a lo largo de las microvellosidades.	14
Figura 9. Representación esquemática de la estructura de una lipoproteína.	15
Figura 10. Acción de la enzima Lipoproteín-lipasa (LPL).	19
Figura 11. Esquema de formación de la Lipoproteín-lipasa (LPL).	20
Figura 12. Esquema de acción de la Lipoproteín-lipasa (LPL).	21
Figura 13. Sitios de unión de la molécula Lipoproteín-lipasa (LPL)	22
Figura 14. Acción de la Lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT).	24
Figura 15. Papel de la LCAT en su acción sobre las HDL.	25
Figura 16. Proteínas transportadoras de ésteres de colesterol (PTEC).	27

Continuación...

Figura 17. Movilidad electroforética en agarosa.	30
Figura 18. Formación y depuración de Quilomicrones.	31
Figura 19. Procesos que participan en la formación de VLDL en el hígado.	33
Figura 20. Formación y metabolismo de las VLVL y LDL.	35

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Características de las principales lipoproteínas del plasma humano.	29
Cuadro 2. Patrones de elevación de lipoproteínas en el plasma	38
Cuadro 3. Clasificación de las hiperlipoproteinemias primarias.	38
Cuadro 4. <i>Causas de hiperlipoproteinemias secundarias</i>	39
Cuadro 5. Valores de referencia de la Apo A y B.	52

INTRODUCCION

En la actualidad las tendencias médicas están a favor del conocimiento del propio organismo y de la participación activa para preservar el estado de salud. Las clínicas de salud y los seminarios al respecto, que se llevan a cabo en centros médicos; lo mismo que profesionistas químicos y médicos, están de acuerdo en que las personas acepten cierta responsabilidad respecto a la vigilancia y el control de la vida personal, con el fin de mantenerse aptos desde el punto de vista físico y mental.

En el campo de información para el aprendizaje del cuidado personal, uno de los temas más importantes, es el de los lípidos y su relación tan evidente con las enfermedades cardíacas.

En las últimas décadas, la mortalidad por cardiopatía coronaria ha aumentado progresivamente. La causa más frecuente de ésta cardiopatía son las lesiones arteriales de tipo ateroescleroso, cuyo origen se debe a varios factores, entre las condiciones que favorecen el desarrollo y la evolución de la ateroesclerosis; se encuentran las concentraciones anormales de lípidos y lipoproteínas del plasma que son de las más importantes.

La incidencia y la mortalidad por cardiopatía coronaria se relacionan estrechamente con los niveles altos de colesterol total y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y con la reducción en las concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

Debido a lo anterior este trabajo tiene como objetivo servir de consulta para toda aquella persona relacionada con la clínica, que se inicia en el conocimiento de los Lípidos y Lipoproteínas; resaltando su contenido, en información relacionada con aspectos generales de los lípidos: clasificación, digestión, absorción; metabolismo lipoproteico, hiperlipidemias y las metodologías para la medición de lípidos y lipoproteínas en la clínica.

CAPITULO I. ASPECTOS GENERALES DE LOS LIPIDOS

1.1 Definición.

Los lípidos se clasifican generalmente como sustancias orgánicas insolubles en agua, pero solubles en solventes orgánicos apolares, como cloroformo, éter, benceno (12). Los principales lípidos del plasma humano se dividen en general en cuatro grandes categorías:

Acidos grasos libres

Colesterol

Triglicéridos

Fosfolípidos

Los lípidos se subdividen en simples y compuestos. Los lípidos simples (o no saponificables) son aquellos cuya estructura molecular es unitaria. Este grupo incluye los ácidos grasos, esteroides (colesterol), terpenos y prostaglandinas. Los lípidos compuestos (o saponificables) son aquellos cuya molécula presenta dos o más componentes claramente diferenciados, de los cuales al menos uno manifiesta propiedades de lípido cuando se considera por separado, en este grupo entran los triglicéridos y los fosfolípidos (4).

Los lípidos son transportados en el plasma y otros compartimientos extracelulares del cuerpo en forma de lipoproteínas, que son complejos macromoleculares compuestos de un núcleo lipídico hidrofóbico, un fosfolípido hidrofílico y una superficie proteica (1).

Los lípidos se encuentran ampliamente distribuidos en los seres vivos, en donde llevan a cabo funciones importantes, como las siguientes (8):

- a) son componentes estructurales de las membranas celulares,
- b) sirven como depósito y transporte de energía metabólica,
- c) algunos tienen actividad biológica como hormonas y vitaminas (25).

1.2 Clasificación de los lípidos.

Ácidos grasos.

Los ácidos grasos que circulan en la sangre tienen las siguientes propiedades químicas: son alifáticos, su cadena es única y terminan en un grupo carboxílico. El número de átomos de carbono es par y pueden ser saturados o no saturados (2).

Ejemplos de ácidos grasos saturados (10):

Ácido palmítico $\text{CH}_3 \text{---} (\text{CH}_2)_{14} \text{---} \text{COOH}$ 16 átomos de C

Ácido esteárico $\text{CH}_3 \text{---} (\text{CH}_2)_{16} \text{---} \text{COOH}$ 18 átomos de C

Ejemplo de ácido graso no saturado:

Ácido oleico $\text{CH}_3 \text{---} (\text{CH}_2)_7 \text{---} \text{CH} = \text{CH} \text{---} (\text{CH}_2)_7 \text{---} \text{COOH}$
18 átomos de C

Los ácidos grasos pueden ser esenciales o no. Los esenciales no se sintetizan en el organismo, por lo tanto se requieren de la dieta; son ejemplos de éstos: los ácidos grasos linoleico, linolénico y araquidónico.(10)

Colesterol.

El colesterol es un alcohol esteroide no saturado. Es un importante componente estructural de las membranas celulares y un precursor para la biosíntesis de los ácidos biliares, de las hormonas esteroideas y vitaminas (21). Dos tercios del colesterol en plasma están esterificados con cadenas largas saturadas y ácidos grasos no saturados, y un tercio existe en forma de colesterol no esterificado (22). En los seres humanos, del 60 - 70 % del colesterol es transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL), del 20 - 35 %, por lipoproteínas de alta densidad (HDL) y del 5 - 12 %, por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (1).
Figura 1.

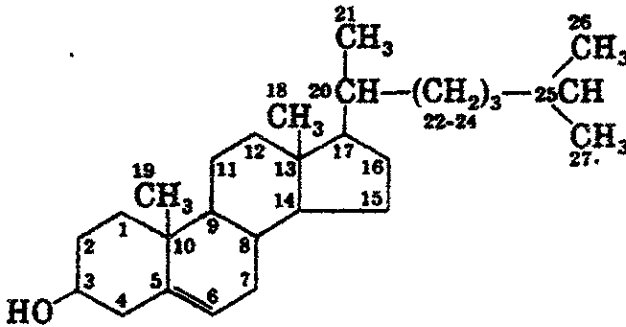


Figura 1. Estructura molecular del colesterol.

Triglicéridos.

Los triglicéridos son ésteres formados por glicerol y ácidos grasos de cadena larga, y habitualmente están presentes tres ácidos grasos diferentes (21). Constituyen alrededor de un 95 % del peso del tejido adiposo y sirven como depósito de energía (22). Los triglicéridos son transportados en el plasma en su mayor parte en forma de quilomicrones y VLDL pero están también presentes en cantidades menores en LDL y HDL (1). Figura 2.

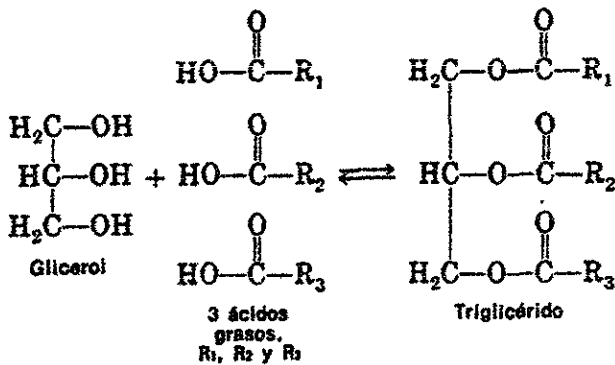
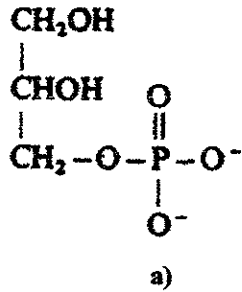


Figura 2. Componentes de un triglicérido.

Fosfolípidos.

Los fosfolípidos son típicamente lípidos de membrana y son derivados acilados del glicerol-3-fosfato (22). Figura 3.



Esta definición corresponde a la estructura de los ácidos fosfatídicos:

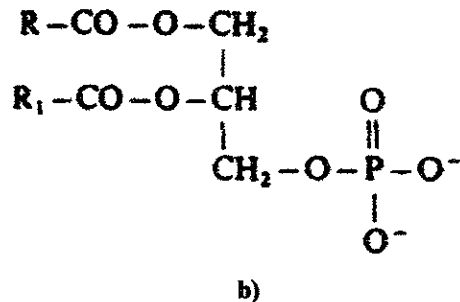
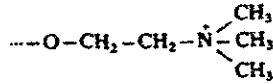
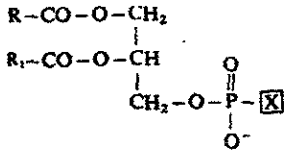


Figura 3. Estructura del a) Glicerol-3-fosfato y b) ácido fosfatídico.

Los fosfolípidos más abundantes contienen a su vez un radical hidrófilo unido mediante enlace éster al grupo fosfato del ácido fosfatídico. Según la naturaleza de dicho radical (X) se distinguen las distintas familias de fosfolípidos figura 4. La estructura de los fosfolípidos muestra dos polos claramente diferenciados: uno hidrófobo, representado por los restos acilo y otro hidrófilo, constituido por el grupo fosfato y el radical X (4).

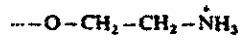
Naturaleza de X

Nombre



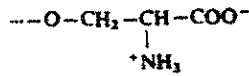
Colina

Fosfatidilcolinas
(lecitinas)



Etanolamina

Fosfotidiletanolaminas
(cefalinas)



Serina

Fosfatidilserinas

Figura 4. Componentes de los diferentes fosfolípidos.

CAPITULO II. DIGESTION Y ABSORCION

La digestión y absorción de los lípidos, es un proceso que requiere de las siguientes etapas: emulsificación, digestión, formación de micelas y absorción de los productos de la digestión (13).

2.1 Emulsificación.

Emulsión de la grasa por las sales biliares. El primer paso para la digestión de los lípidos es la *fragmentación* de los glóbulos de grasa en tamaños pequeños de modo que las enzimas digestivas que no son solubles en grasa puedan actuar sobre las superficies de estos glóbulos. A este proceso se llama *emulsión* de la grasa y se lleva a cabo bajo la influencia de las sales biliares, que son secretadas a la bilis por el hígado (15).

La superficie disponible para la digestión es aumentada miles de veces mediante la emulsificación de los lípidos. Los ácidos biliares por sí solos son pobres agentes emulsificantes. Sin embargo, con la ayuda de la lecitina, que se halla presente en la bilis en alta concentración, los ácidos biliares producen una emulsión de grasas de la dieta. Las pequeñas gotas de emulsión son de un micrón de diámetro y poseen mayor superficie sobre la cual pueden trabajar las enzimas digestivas (14).

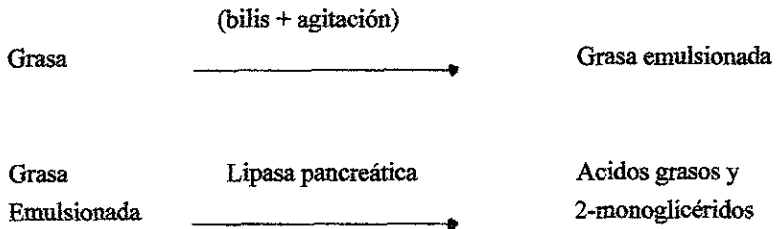
2.2 Digestión.

Las enzimas lipolíticas del jugo pancreático, son las responsables de la digestión de los lípidos, son moléculas hidrosolubles que poseen acceso a los lípidos sólo en las superficies de las pequeñas gotas de grasa. Las enzimas digestivas más importantes son las siguientes, figura 5:

1) Glicerol éster hidrolasa (lipasa pancreática) que hidroliza los enlaces éster en posición 1 y 1' de los triglicéridos para dar dos ácidos grasos libres y un 2-monoglicérido.

2) Colesterol éster hidrolasa, que hidroliza el enlace éster en un éster del colesterol para dar colesterol libre y un ácido graso.

3) Fosfolipasa A2: que hidroliza el enlace éster en la posición 2 de la lecitina, para dar un ácido graso y una lisolecitina (14).



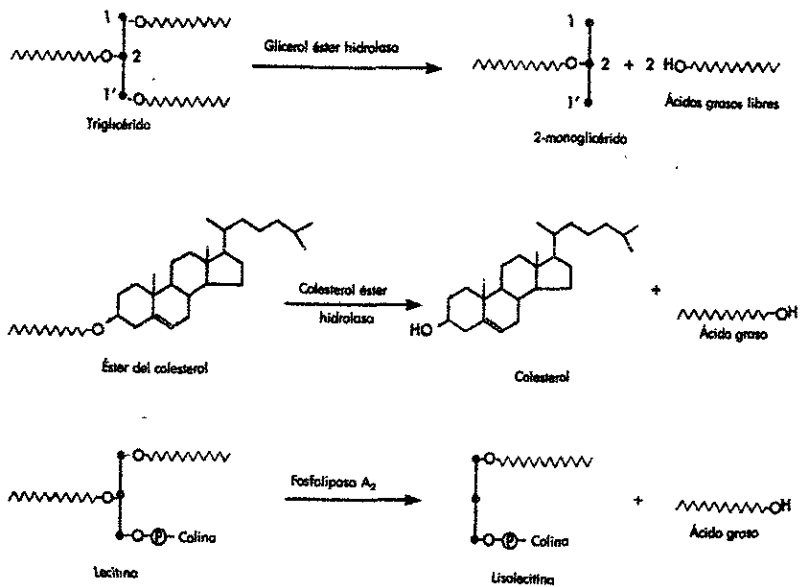


Figura 5. Acciones de las lipasas pancreática más importantes. Se ilustra la hidrólisis por la glicero éster hidrolasa (lipasa pancreática), la colesterol éster hidrolasa y la fosfolipasa A₂.

Los ácidos grasos liberados de los triglicéridos por la lipasa lingual, así como algunos aminoácidos esenciales y la presencia de jugo gástrico dan lugar a la liberación por parte de las células de la pared duodenoyeyunal de secretina, colecistoquinina -pancreozimina. Estas hormonas estimulan la secreción pancreática de enzimas (lipasa y múltiples proteasas), bicarbonato y bilis por parte de la vesícula biliar (11). El pH intraluminal sube a 6.5 óptimo para la digestión de las grasas. La lipasa pancreática liberada tiene un pH óptimo de acción de 8 y en presencia de sales biliares es de aproximadamente 6.5, es decir, el que se encuentra intraluminal a este nivel. Requiere para su acción de la colipasa, que es una proteína que se une a la lipasa en relación 1:1, facilitando su unión a triglicéridos y protegiéndola de la inhibición por parte de las sales biliares (13). Figura 6.

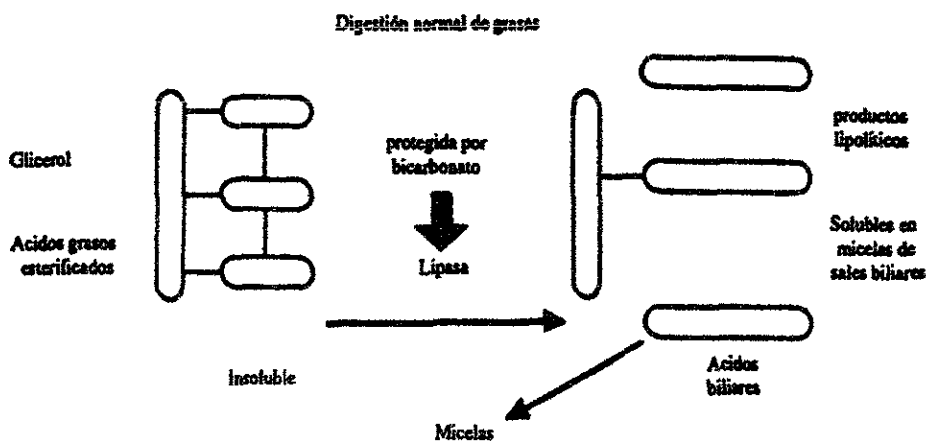


Figura 6. Formación de productos lipofílicos: Digestión normal de las grasas. La lipasa pancreática, protegida de la inactivación del ácido clorhídrico, por el bicarbonato, hidroliza al triglicérido de la dieta para dar lugar a la formación de los productos lipofílicos.

Otras enzimas que hidrolizan grasas son también liberadas por el páncreas en este proceso: la fosfolipasa A2, que hidroliza los enlaces 2-éster de los fosfolípidos y colesterol esterasa, que hidroliza los ésteres de colesterol. Los productos finales de esta digestión enzimática son llamados productos lipofílicos y son principalmente: ácidos grasos libres, 2-monoglicéridos, glicerol, 1-lisofosfolípidos y colesterol (13).

2.3 Formación de micelas.

Las sales biliares junto con los productos de la digestión de las grasas forman agregados esféricos llamados *micelas* (de 5 nm de diámetro) que contienen de 20 a 30 moléculas de sales biliares.

Los 2-monoglicéridos y los lisofosfátidos tienen sus cadenas alquílicas hidrofóbicas en el interior de la micela y sus porciones más polares mirando el agua circundante. Los ácidos biliares son moléculas que poseen una cara polar y una no polar (14). Figura 7.

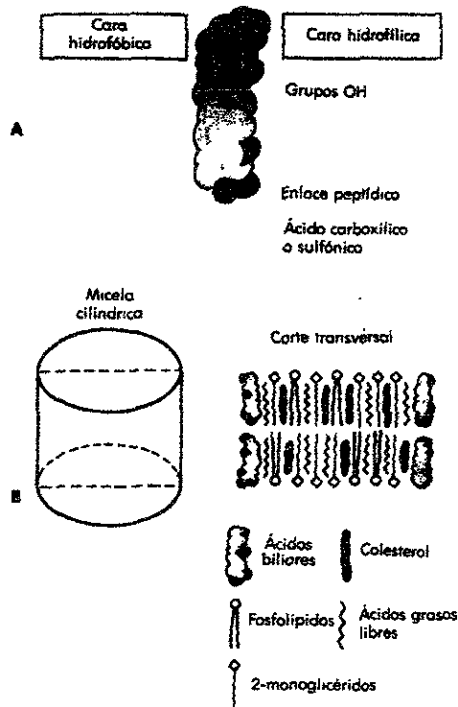


Figura 7. Estructura de los ácidos biliares y de las micelas. A: una molécula de ácido biliar en solución. La molécula es anfipática pues posee una cara hidrofóbica y otra hidrofílica. La estructura anfipática es clave con respecto a la capacidad que poseen los ácidos biliares para emulsificar los lípidos y formar micelas. B: un modelo de la estructura de una micela mixta de ácido biliar y lípido.

Gran parte de la superficie de las micelas está cubierta por ácidos biliares, con la cara no polar hacia el interior lipídico de la micela y con la cara polar hacia el exterior. Las moléculas extremadamente hidrofóbicas, tales como los ácidos grasos de cadena larga y el colesterol tienden a particionarse en el interior de la micela. Los fosfolípidos y los monoglicéridos tienen sus extremos más polares hacia la fase acuosa externa. Las micelas no contienen triglicéridos intactos.

Los lípidos y los productos de la digestión de los lípidos en las micelas están en rápido intercambio con los productos de la digestión de los lípidos en la solución acuosa que rodea la micela. De esta manera, las micelas sirven para mantener la solución acuosa que las rodea saturada con 2-monoglicéridos, varios ácidos grasos, colesterol y lisofosfátidos.

2.4 Absorción de los productos de la digestión.

Difusión de micelas, figura 8.

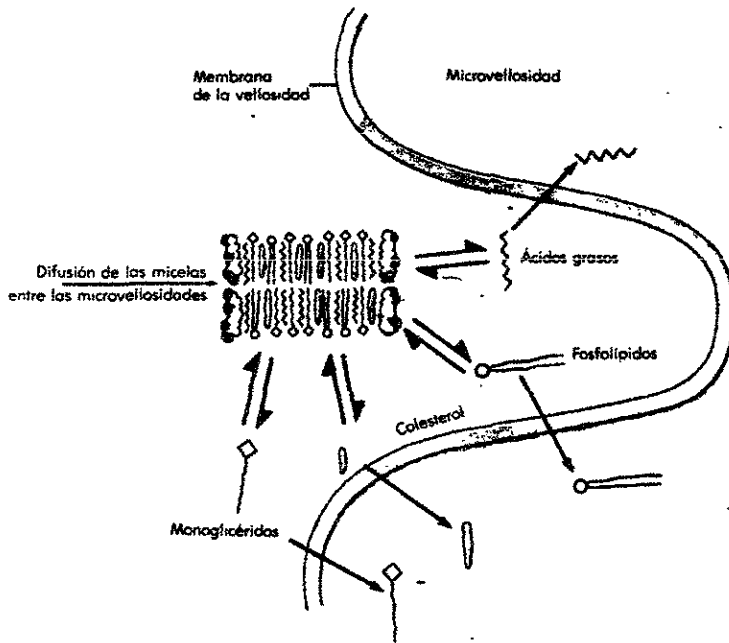


Figura 8. Difusión de micelas a lo largo de las microvellosidades manteniendo la fase acuosa en contacto con las microvellosidades saturadas por los productos de la digestión de los lípidos. Los productos de la digestión de los lípidos penetran a la célula epitelial por difusión simple.

Debido a su alta solubilidad en lípidos, los ácidos grasos, los 2-monoglicéridos, el colesterol y la lisolectina pueden difundir fácilmente a través de la membrana de las vellosidades. El colesterol se absorbe más lentamente que la mayoría de los otros constituyentes de las micelas, de modo que a medida que las micelas progresan por el intestino delgado, se concentran más en colesterol. El duodeno y el yeyuno son más activos en la absorción de las grasas y la mayor parte de la grasa ingerida se absorbe en la parte media del yeyuno (14).

CAPITULO III. METABOLISMO LIPOPROTEICO

Los lípidos son insolubles en soluciones acuosas y, por lo tanto, no pueden circular libremente en el plasma, debido a esto, en el organismo forman complejos con proteínas especializadas llamadas *Apolipoproteínas o apoproteínas* (7).

Los complejos formados por un lípido y una apolipoproteína se denominan *Lipoproteínas*, su estructura se caracteriza por poseer un núcleo central de lípidos apolares (ésteres de colesterol y triglicéridos) y una capa superficial o corteza integrada por compuestos más polares, tales como colesterol no esterificado, fosfolípidos y apoproteínas. Figura 9.

Las lipoproteínas se forman en el intestino y el hígado, pero experimentan amplias modificaciones en el plasma. Su función más importante consiste en el transporte de lípidos (por ej. triglicéridos, colesterol) a distintos lugares del organismo (7).

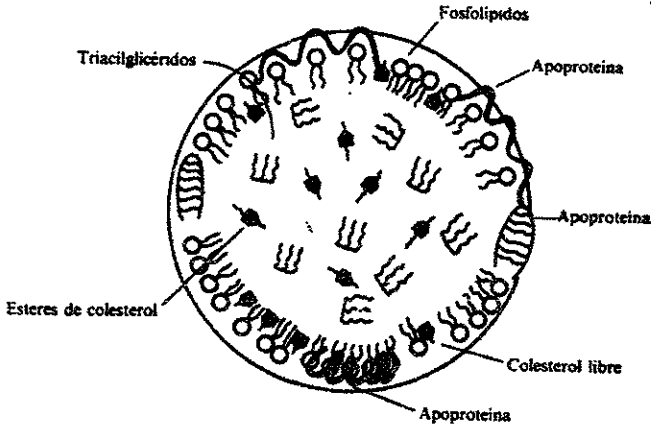


Figura 9. Representación esquemática de la estructura de una lipoproteína.

3.1 Apoproteínas.

Las unidades proteicas que se encuentran en las lipoproteínas, pero que aún no se incorporan a las partículas de lipoproteínas respectivas se denominan *Apoproteína* (5). Cuando éstas forman complejos con los lípidos para formar respectivamente las lipoproteínas se denominan *Apolipoproteínas*, todas las lipoproteínas tiene diversas cantidades de proteínas (3).

Desempeñan importantes papeles en el transporte de los lípidos, activando o inhibiendo las enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos y ligando lipoproteínas a las superficies celulares (1).

Las *Apoproteínas* de las lipoproteínas están integradas por aminoácidos dispuestos en secuencias determinadas que les confieren propiedades únicas, entre otras la de unirse a los lípidos y poder permanecer en disolución en el plasma acuoso.

Cada uno de los tipos de *Apoproteína* conocidos tiene una o varias funciones específicas que pueden ser:

- 1) solubilizar los lípidos para su secreción,
- 2) transporte de los lípidos en el plasma,
- 3) activación de las enzimas responsables de la hidrólisis de los lípidos,
- 4) incorporación, y posterior cesión de lípidos como paso intermedio en las reacciones de intercambio y
- 5) unión a receptores específicos de la superficie celular, proporcionando un mecanismo de captación y degradación celular de las lipoproteínas (7).

Apoproteína A.

La apo A-1 es la apoproteína más abundante de las HDL. Se sintetiza en intestino e hígado. La intestinal sale a la circulación asociada a los quilomicrones, pero una vez en la sangre es transferida a las HDL, mientras que la hepática sale directamente a la circulación unida a las partículas nascentes de HDL, constituyendo una parte estructural fundamental de estas lipoproteínas. Dicha apoproteína es activadora de la lecitina-colesterol-acil-transferasa (LCAT), enzima plasmática que actúa sobre las HDL catalizando la formación de ésteres de colesterol y lisofosfatidil colina a partir de colesterol libre y lecitinas.

La apo A-II es la segunda apoproteína más abundante de las HDL, pero aparece también en menor proporción en otras lipoproteínas. Se sintetiza en hígado.

La apo A-IV se sintetiza tanto en intestino como en hígado, aunque se encuentra en los quilomicrones recién sintetizados, es minoritaria en todas las lipoproteínas y no se conoce todavía su papel funcional.(4)

Apoproteína B.

La apo B es una apoproteína cuya estructura no es bien conocida debido a su gran tamaño, y alta insolubilidad en medio acuoso. Existe en dos formas, la B-100 y la B-48, que son importantes para la eliminación o <aclareamiento> del colesterol circulante. La apo B-100 es una proteína de 4,536 aminoácidos (PM= 549,000 Daltons), en tanto que la B-48 posee unos 2,400; es decir, su peso molecular es aproximadamente el 48 por 100 del de la anterior (PM= 264,000 Daltons).

La secuencia de los primeros 2,371 aminoácidos de las B-48 es homóloga a la de la B-100. La apo B-100 se sintetiza en el hígado, y se encuentra en las LDL y VLDL (18). Mientras que la apo B-48 procede del intestino, y se encuentra asociada en el plasma a los quilomicrones. (transportando los lípidos de origen exógeno).

Apoproteína C.

Las apo C son apoproteínas de bajo peso molecular, existen en tres formas diferentes: apo C-I, apo C-II y apo C-III, y aparecen en todas las lipoproteínas circulantes, a excepción de las LDL. Se sintetizan principalmente en el hígado, y en menor proporción en el intestino. La apo C-I activa la LCAT, lo que permite explicar la presencia de niveles normales de colesterol esterificado en pacientes con deficiencia de apo A-I, principal activador de esta enzima. La apo C-II es el cofactor de activación de la Lipoproteín-lipasa (LPL), enzima que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos en las VLDL y los quilomicrones, donde son muy abundantes. (18)

Por ello, los pacientes con deficiencia en apo C-II desarrollan intensas hipertrigliceridemias como consecuencia del reducido catabolismo de dichas lipoproteínas. La apo C-III inhibe a la Lipoproteín-lipasa e inhibe la remoción de la lipoproteínas ricas en triglicéridos. (4)

Apoproteína D.

Es una glicoproteína. Aunque se sabe poco acerca de esta molécula, se considera que es una proteína de transferencia y participa en el movimiento de los ésteres de colesterol y los triglicéridos entre las diversas lipoproteínas (3). El peso molecular de la apo D es de alrededor de 32,000 (1).

Apoproteína E.

Esta apoproteína rica en arginina es un constituyente importante de las proteínas de VLDL y HDL. Se encuentra en los quilomicrones, las VLDL y las HDL, y en menor grado también en las LDL. El peso molecular es de 35,000 a 39,000 y consta de 299 aminoácidos(1). La Apo E actúa como portadora de los ésteres de colesterol. La apo E constituye 6 a 12 % de la apo de VLDL en individuos normales. (18)

Se han estudiado cuatro formas polimórficas: apo EI, apo EII, apo EIII, y apo EIV. Estas formas se sintetizan en el hígado y se incorporan a HDL. Este último, a su vez, transfiere las moléculas de apo E a VLDL y quilomicrones. (3)

3.2. Enzimas que participan en el metabolismo de las lipoproteínas.

Los principales sistemas enzimáticos que participan en el metabolismo de las lipoproteínas son los constituidos por la Lipoprotein-lipasa (LPL), la Lipasa hepática (LH) y la Lecitina- colesterol acetiltransferasa (LCAT) (1).

Lipoprotein-lipasa (LPL).

La LPL es una glicoproteína dimérica, con un contenido en carbohidratos que oscila entre un 3-10 %. Su peso molecular es alrededor de 70,000 daltons (4). Las principales características de la LPL son:

- 1) resulta inhibida por las altas concentraciones de cloruro de sodio y sulfato de protamina.
- 2) posee un pH óptimo alcalino (pH = 8.0-8.5).
- 3) para realizar su función requiere la presencia de un activador específico, la apo C-II, que es un componente natural de sus sustratos, los quilomicrones, las VLDL y las HDL.
- 4) actúa preferentemente sobre los ácidos grasos esterificados en posición 1 de los triglicéridos, dando lugar a 2,3-diglicérol o 2-monoglicérol. Figura 10.

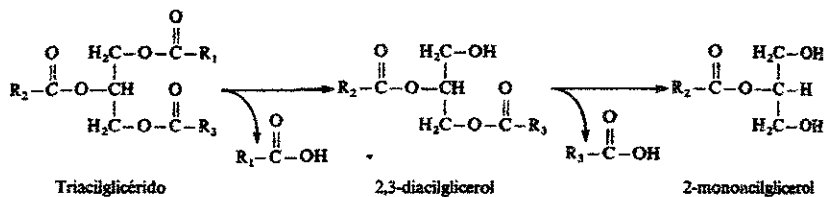


Figura 10. Acción de la enzima Lipoprotein-lipasa.

La LPL es una glicerol éster hidrolasa que se encuentra en el endotelio vascular de diversos tejidos, donde se ancla por medio de interacciones electrostáticas con moléculas de heparán sulfato. De esta forma, la LPL posibilita la hidrólisis de grandes partículas lipoproteicas del plasma, que por su tamaño no pueden atravesar las paredes endoteliales (4).

Desempeña un papel clave en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, es decir, los quilomicrones y las VLDL. Se ha encontrado en tejido adiposo, músculo esquelético y cardiaco, hipotálamo y glándula mamaria (1).

La enzima se sintetiza en forma de proenzima inactiva en las células parenquimatosas de todos estos tejidos, y es transportada al endotelio vascular de los capilares sanguíneos que los irrigan. Durante el transporte, la proenzima va madurando, y manifiesta su plena actividad cuando queda anclada en el endotelio vascular (4). Figura 11.

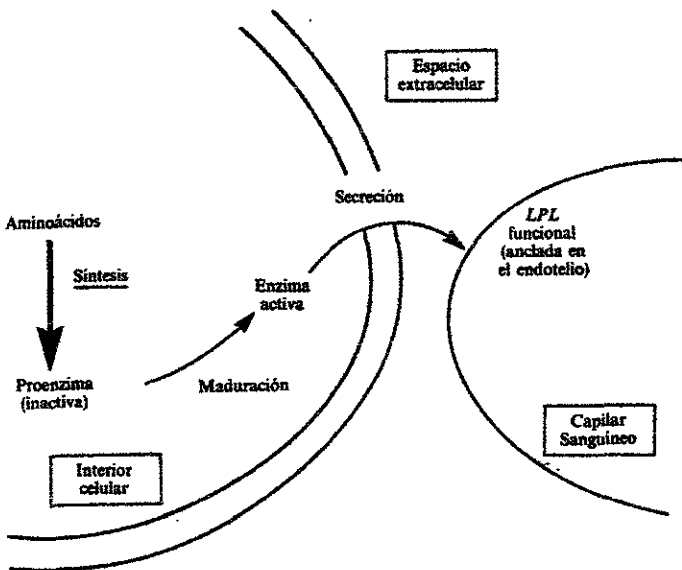


Figura 11. Esquema de formación de la lipoproteína lipasa (LPL) funcional mediante su síntesis y maduración intracelular y su secreción al endotelio capilar, donde queda anclada por moléculas de heparán sulfato.

Se piensa que la LPL llega a hidrolizar completamente una gran proporción de los triglicéridos presentes en los quilomicrones y las VLDL, hasta formar glicerol y ácidos grasos libres, productos que son captados en parte por el tejido subyacente para su acúmulo, metabolismo, o los dos procesos. En la figura 12, se muestra cómo varias unidades de LPL activas, una vez ancladas al endotelio capilar, reconocen a su sustrato (VLDL o quilomicrones), con el que interactúan a través de las moléculas de apo C-II, e inician su acción catalítica hidrolizando los triglicéridos situados en el centro de dichas lipoproteínas (11). De esta forma, al perder parte de los componentes lipídicos de su interior, dichas lipoproteínas aumentan de densidad y modifican su configuración, transformándose en remanentes, en el caso de los quilomicrones, o en IDL, y luego en LDL en el caso de las VLDL (4).

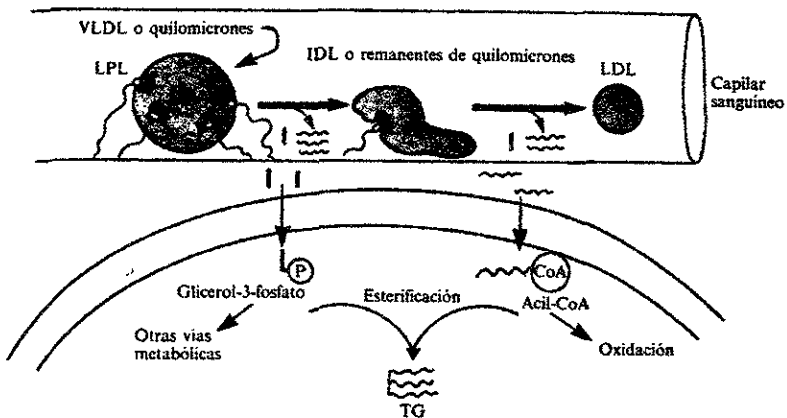


Figura 12. Esquema de acción de la lipoproteína lipasa (LPL) al hidrolizar los triglicéridos (~~~~~) de las lipoproteínas ricas en ellos (VLDL y quilomicrones), que las convierte en lipoproteínas de mayor densidad (IDL y LDL en el caso de las VLDL y remanentes en el de los quilomicrones) y utilización metabólica de los productos de la hidrólisis, ácidos grasos libres (~~~~~) y glicerol (|). Las moléculas de LPL (representadas por estructuras esféricas) reconocen al sustrato correspondiente mediante las moléculas de apo C-II, representadas por la zona sombreada próxima a las esferas de LPL.

Una vez anclada en el endotelio vascular, en su forma activa, la molécula de LPL presenta varios sitios funcionales, distintos entre sí y que contribuyen a su efectividad catalítica, o la modulan. Figura 13.

- 1) un sitio de unión a la porción lipídica de la superficie del sustrato.
- 2) un sitio de unión a la apo C-II.
- 3) un sitio de unión a las cadenas largas de ácidos grasos de los triglicéridos sobre los que actúa.
- 4) un sitio catalítico.
- 5) un sitio de unión electrostática a las moléculas de glicosaminoglicanos (heparán sulfato), que le anclan al endotelio vascular (4).

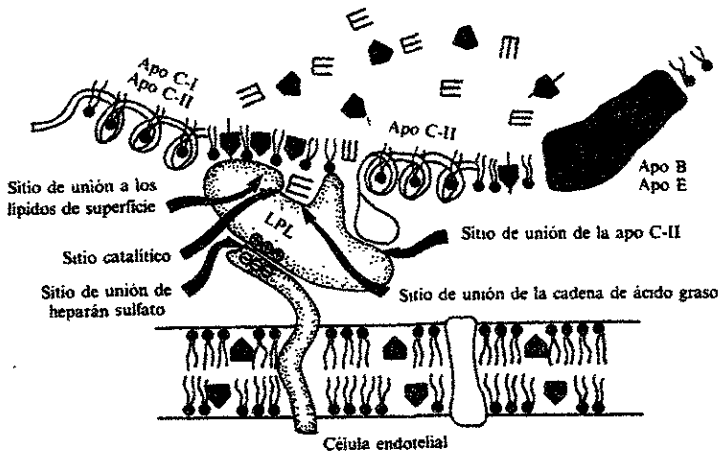


Figura 13. Sitios de unión de la molécula lipoproteín lipasa (LPL) a la fracción lipídica y a la apo C-II del sustrato, así como a una molécula de heparán sulfato de la membrana de la célula endotelial. Las moléculas de triglicéridos sobre las que actúa la LPL se encuentran en el corazón de la lipoproteína y migran a sus superficie para interactuar con la enzima. En la figura también se muestra una de tales moléculas de triglicérido unida al sitio catalítico de la LPL.

Lipasa hepática (LH).

Hay una fracción que no es inhibida por concentraciones altas de cloruro de sodio y sulfato de protamina, que está también implicada en el metabolismo de las lipoproteínas y que, por su procedencia específica del hígado, recibe el nombre de ***lipasa hepática, triglicérido lipasa hepática, lipasa endotelial hepática o LH*** (11).

Una vez sintetizada en las células parenquimatosas del hígado, es trasladada al exterior, y se ancla también al endotelio capilar, de manera semejante a la LPL, mediante moléculas de heparán sulfato u otros aminoglicanos sulfatados (4).

La LH es una glicoproteína monomérica de 62,000 daltons de peso molecular, hidroliza las uniones acil-éster de triglicéridos, di y monogliceroles, de fosfoglicéridos, y las uniones tioéster de los acil-CoA. Su actividad catalítica no requiere la acción activadora de la apo C-II, como ocurría en el caso de la LPL, pero parece estar modulada por otras apoproteínas tales como las apo C-III, A-I y A-II, que disminuyen su efectividad (4).

La LH está implicada en distintos aspectos del metabolismo de las lipoproteínas, como son:

- 1) en la transformación de las HDL 2 en las HDL 3, a través, de su acción fosfolipásica.
- 2) en la eliminación de la circulación de los remanentes de los quilomicrones y de las IDL, en los que facilitan la exposición de las apo E al hidrolizar los triglicéridos, permitiendo que estas partículas lipoproteicas sean reconocidas por los receptores específicos de dichas apoproteínas.
- 3) en la transformación de IDL en LDL. De hecho, en individuos con deficiencia en LH se ha observado un acúmulo de IDL en plasma (4).

Lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT).

Esta enzima procede del hígado, y es segregada a la circulación donde actúa en la superficie de las HDL, catalizando la siguiente reacción (1). Figura 14.

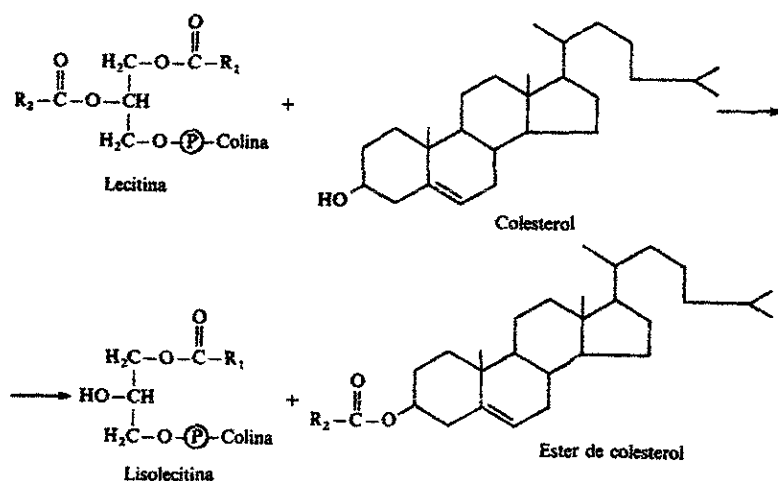


Figura 14. Acción catalítica de la enzima Lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT).

Esta es la principal fuente de colesterol esterificado del plasma, y es por ello que la LCAT constituye un factor esencial para la salida de colesterol de los tejidos y su transporte al hígado, para la interconversión de las subfracciones de la HDL, y para el mantenimiento de la estructura de otras lipoproteínas circulantes.

La LCAT es también una glicoproteína, con 59,000 daltons de peso molecular y un contenido relativamente alto en ácido siálico (aproximadamente un 5 % de su molécula), el cual parece constituir un sistema de protección para evitar la rápida eliminación de la enzima circulante por el hígado. Su actividad catalítica es modulada por distintas apoproteínas: la apo A-I es un cofactor imprescindible para su actividad, mientras que las apo C-II, C-III y , así como un exceso de apo A-II, la inhiben por desplazamiento de la apo A-I (1).

Desde el punto de vista funcional, y dada su dependencia de la apo A-I, la LCAT actúa únicamente sobre las lipoproteínas que contienen dicha apoproteína, las HDL. Sin embargo, el colesterol libre utilizado como segundo sustrato de la reacción procede de lipoproteínas distintas de las HDL, e incluso de las membranas celulares. Esta transferencia del colesterol libre tiene lugar mediante un gradiente de concentración, por lo que se ve favorecida por la propia actividad de la LCAT, que mantiene el gradiente al esterificar el colesterol (4). Figura 15. A su vez las HDL ceden su colesterol esterificado, por acción de la LCAT, a otras lipoproteínas, y ello contribuye también al mantenimiento del gradiente, que favorece la transferencia del colesterol libre hacia las HDL (11).

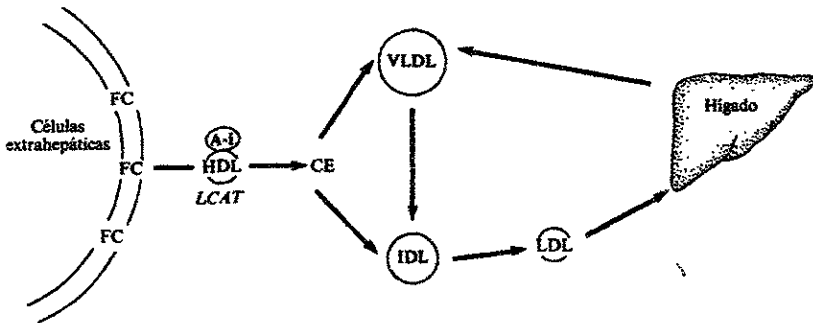


Figura 15. Papel de la LCAT en su acción sobre las HDL, al ser éstas las lipoproteínas que llevan apo A-I. Dicha acción favorece el gradiente de colesterol libre (FC) y su transferencia de las células extrahepáticas a las lipoproteínas circulantes en forma de colesterol esterificado (CE). El esquema se ha completado con la producción de VLDL por el hígado y la captación por éste de las LDL circulantes, formándose así un ciclo que favorece el aclaramiento del colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado.

Proteínas transportadoras de ésteres de colesterol (PTEC).

En el plasma existen proteínas que facilitan el intercambio de ésteres de colesterol, de triglicéridos y de fosfolípidos entre distintas lipoproteínas. Su función no está aún suficientemente clara, pero considerando el intercambio de colesterol libre y esterificado entre lipoproteínas y células, se sabe que tienen un papel fundamental en el transporte del colesterol libre, procedente de los tejidos extrahepáticos y de la dieta, al hígado. En la figura 16, se amplía la figura 15, para incluir la participación de las PTEC en el transporte del colesterol, de los distintos tejidos y de la dieta, al hígado. (4)

En resumen el proceso es el siguiente: El colesterol libre extrahepático es captado por las HDL, en función del gradiente de concentración y esterificado en ellas por la acción catalítica de la LCAT, que actúa sobre las HDL gracias a su componente apo A-I. Una vez esterificado, el colesterol es transferido, por medio de las PTEC, desde las HDL hasta las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones), así como a las lipoproteínas derivadas de éstas, resultantes de su transformación, durante sus catabolismos respectivos, por acción de la LPL; es decir, las IDL y las LDL, derivadas de las VLDL, y los remanentes derivados de los quilomicrones. Las IDL, LDL y remanentes, que transportan el colesterol esterificado, recibido por medio de la PTEC, son reconocidas por receptores hepáticos específicos e internadas en el hígado.

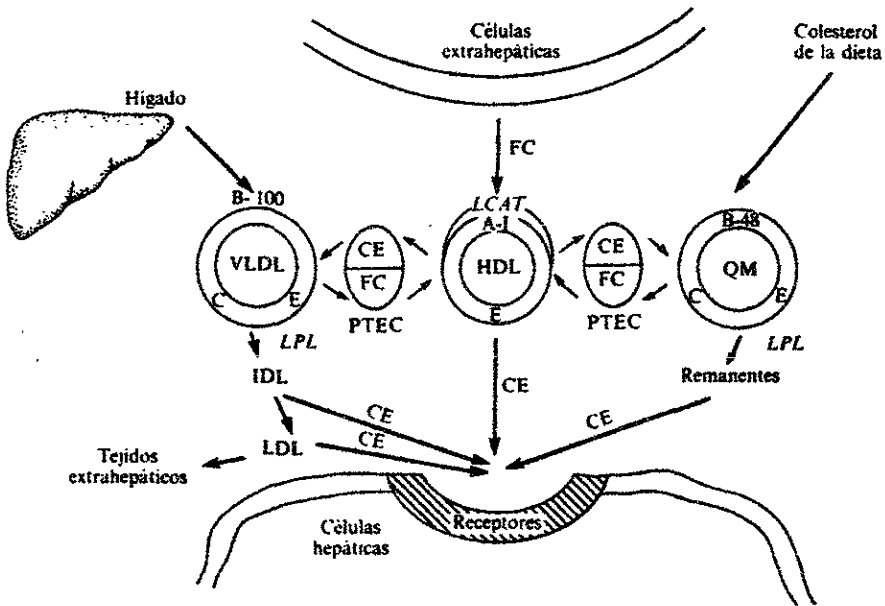


Figura 16. Las proteínas transportadoras de ésteres de colesterol (PTEC) facilitan el paso de los ésteres de colesterol (CE) formados a nivel de las HDL por acción de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) sobre el colesterol libre (FC) derivado de las células extrahepáticas, a lipoproteínas aceptoras (preferentemente VLDL de procedencia hepática y quilomicrones que transportan colesterol derivado de la dieta). Estas lipoproteínas, a su vez, aportan colesterol libre a las HDL por mediación de la PTEC y por acción de la lipoproteína lipasa (LPL), se transforman en IDL y LDL o en remanentes, cuyo principal destino es el hígado, donde existen receptores específicos que reconocen a las apoproteínas de superficie de estas lipoproteínas.

CAPITULO IV. LIPOPROTEÍNAS PLASMATICAS

En el plasma se han identificado cinco clases principales de lipoproteínas, cuadro (1) de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas y las diferencias de comportamiento en los métodos de separación por ultracentrifugación y electroforesis (1):

- 1) Quilomicrones.
- 2) Lipoproteínas de muy baja densidad, también conocidas como VLDL o lipoproteínas pre-B, por su desplazamiento electroforético.
- 3) Lipoproteínas de densidad intermedia, conocidas también como IDL.
- 4) Lipoproteínas de baja densidad, LDL o lipoproteínas B.
- 5) Lipoproteínas de alta densidad, HDL o lipoproteínas alfa. Las HDL se subdividen a su vez en HDL 2 y HDL 3 , subfracciones que se diferencian por sus características funcionales e incluso sus implicaciones clínicas.

La distinta densidad de cada una de las lipoproteínas se debe a la diferente proporción de lípidos y proteínas de que constan. Así las lipoproteínas con mayor proporción lipídica son los quilomicrones, seguidas de las VLDL (ver cuadro 1) y de sus lípidos los más abundantes son los triglicéridos, por lo que estas dos lipoproteínas reciben el nombre genérico de *lipoproteínas ricas en triglicéridos* (4).

No obstante, los triglicéridos presentes en los quilomicrones proceden de la dieta, en tanto que los triglicéridos de las VLDL son de síntesis endógena. De ahí que a las dos a cuatro horas después de una ingesta de grasa abunden los quilomicrones, mientras que en ayunas sean las VLDL las únicas lipoproteínas ricas en triglicéridos presentes en el plasma.

Las lipoproteínas más ricas en colesterol son las LDL, que llegan a transportar hasta el 70 % de todo el colesterol plasmático, mientras que las HDL son las que tienen en proporción menor contenido en lípidos cuadro (1), entre los que predominan los fosfolípidos y el colesterol.

CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES LIPOPROTEÍNAS DEL PLASMA HUMANO					
	Quilomicrones	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidad g/mL	< 0.95	0.95 - 1.006	1.006 - 1.019	1.019 - 1.063	1.063 - 1.210
Movilidad electroforética	origen	Pre - B	Entre B y pre- B	B	alfa
Diámetro (nm)	> 70	25 - 70	22 - 24	19 - 23	4 - 10
Relación lípido/proteína	99 : 1	90 : 10	85 : 15	80 : 20	50 : 50
Lípidos más abundantes (Función)	Transporte de Triglicéridos exógenos	Transporte de Triglicéridos endógenos	Transporte de Triglicéridos endógenos y colesterol	Colesterol esterificado y colesterol libre	Fosfolípidos y colesterol esterificado
Principales apoproteínas	A-I, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III

Cuadro 1. Características de las principales lipoproteínas del plasma humano.

El componente proteico (apolipoproteínas o apoproteínas, el cual se mencionó en el capítulo anterior) de las lipoproteínas induce también diferencias en su punto isoeléctrico, de ahí que su desplazamiento en la electroforesis sea distinto de unas a otras, figura 17 y cuadro (1).

Precisamente la denominación que a veces se utiliza de lipoproteínas pre-B (VLDL), B (LDL) o alfa (HDL) se debe a su migración respectiva en relación con las globulinas del plasma. Las IDL migran entre las globulinas pre-B y B, mientras que los quilomicrones permanecen en el punto de aplicación de la muestra, también denominado origen de la electroforesis (4).

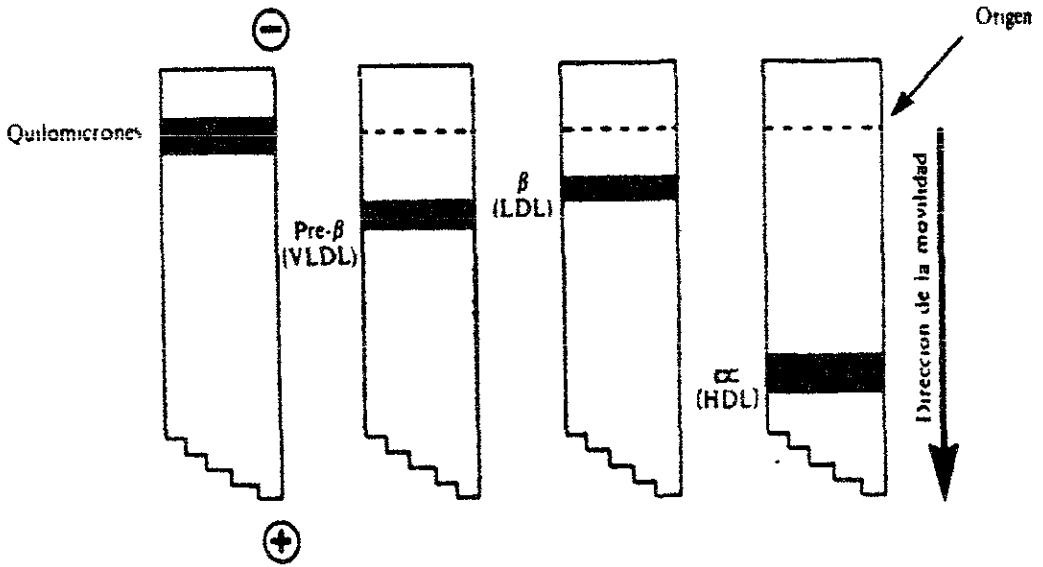


Figura 17. Movilidad electroforética en agarosa o en papel de las principales lipoproteínas del plasma humano.

4.1 Quilomicrones.

Los quilomicrones son depurados de la circulación dentro de las 12 horas siguientes de una comida, su presencia en una muestra de sangre obtenida después de ese tiempo es anormal. La depuración ocurre en la forma siguiente figura 18.

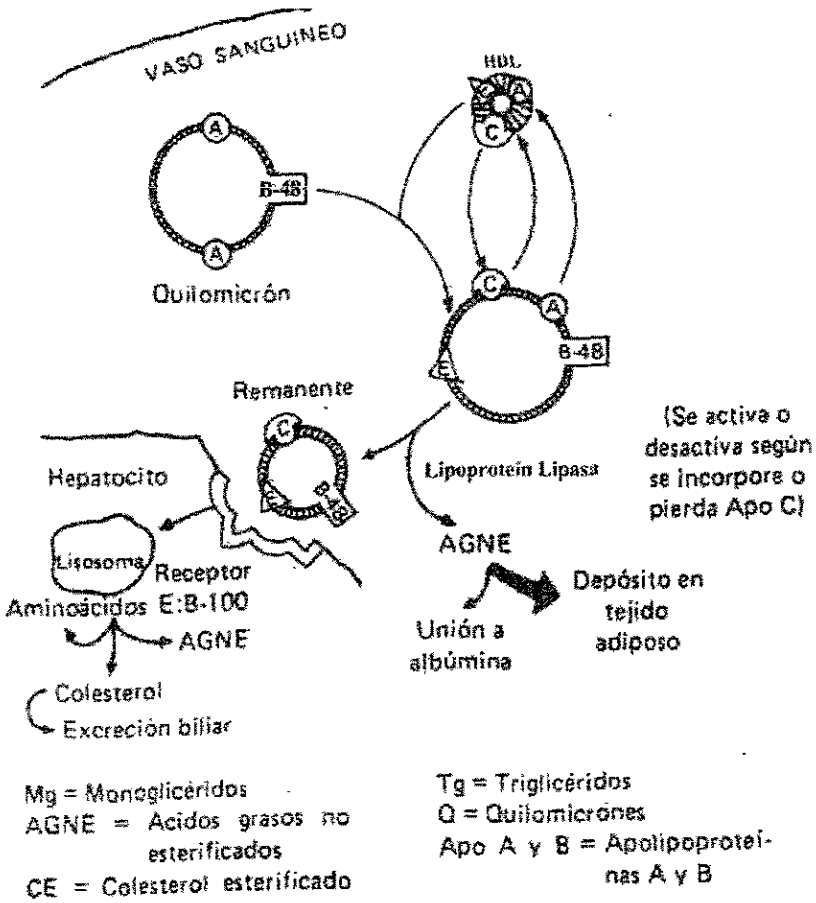


Figura 18. Formación y depuración de quilomicrones.

Los quilomicrones reciben apoproteínas C y E donadas por las HDL. La incorporación de la apo C II determina que el quilomicron pueda ser sometido a la acción de la lipoproteín lipasa, pues la apo C II es un cofactor de esa enzima.

Bajo la influencia de la lipoproteín lipasa, la hidrólisis de los triglicéridos presentes en los quilomicrones resulta en la liberación de ácidos grasos no esterificados, los cuales en su mayor parte, son captados por los adipocitos y las células musculares y una mínima parte circula unida a la albúmina. En forma simultánea, los quilomicrones transfieren apo A y C a las HDL. Estos cambios producen los remanentes de quilomicrones, cuyo diámetro aproximado es la mitad del correspondiente a un quilomicron, con 90 % menos triglicérido y un aumento relativo de colesterol.

El remanente se une a un receptor específico de los hepatocitos, que encuentra a la apo E (receptor E:B 100) y entra en dichas células por endocitosis; ya en el interior, la vesícula que lo contiene se fusiona con lisosomas, la porción proteica se hidroliza y da origen a aminoácidos. El colesterol esterificado se transforma en colesterol libre que puede utilizarse para sintetizar nuevas lipoproteínas, o bien puede excretarse en la bilis como tal o como sales biliares. Los triglicéridos sirven de sustrato para nuevas lipoproteínas (26).

4.2 Lipoproteínas de muy baja densidad. (VLDL)

Las VLDL se producen fundamentalmente en el hígado y en pequeñas cantidades en el intestino. Las apoproteínas B-100, E y C se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos. En las mismas células se sintetizan triglicéridos a partir de ácidos grasos circulantes (26).

Los lípidos (triglicéridos, fosfolípidos y colesterol) son canalizados a través del retículo endoplásmico liso (REL) hasta llegar a fusionarse con las apoproteínas (principalmente apo B-100) sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso (RER) del hepatocito, figura 19 (4).

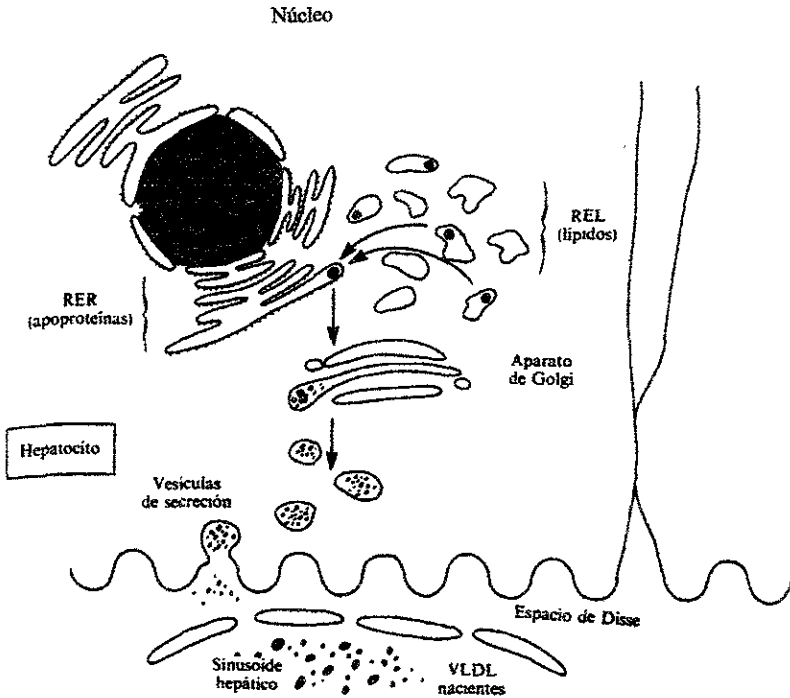


Figura 19. Esquema de los procesos que participan en la formación de VLDL en el hígado.

Este ensamblaje tiene lugar en el aparato de Golgi, donde se van formando unas vesículas que contienen ya las *partículas nacientes* de VLDL recién sintetizadas. Estas vesículas migran a la membrana basal del hepatocito, donde por exocitosis liberan su contenido, el cual llega a los sinusoides que dan lugar a la formación de capilares a través del espacio de Disse y, finalmente, a la circulación sistémica (4).

Las VLDL constituidas por triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y apoproteínas, después de ser expulsadas de los hepatocitos reciben más apo C proveniente de HDL. Como en el caso de quilomicrones, la adición de esta apoproteína activa la lipoproteína lipasa que hidroliza triglicéridos, en consecuencia, el contenido de triglicéridos de las VLDL se reduce, tales partículas disminuyen de tamaño y se transforman en remanentes de VLDL o IDL. Estas pueden seguir dos caminos:

- a) la conversión en LDL, lo cual implica perder apo C y cierta proporción de apo E que son incorporadas a las HDL,
 - b) pueden ser captadas por los hepatocitos a través de receptores de apo B-100 y E.
- Figura 20.

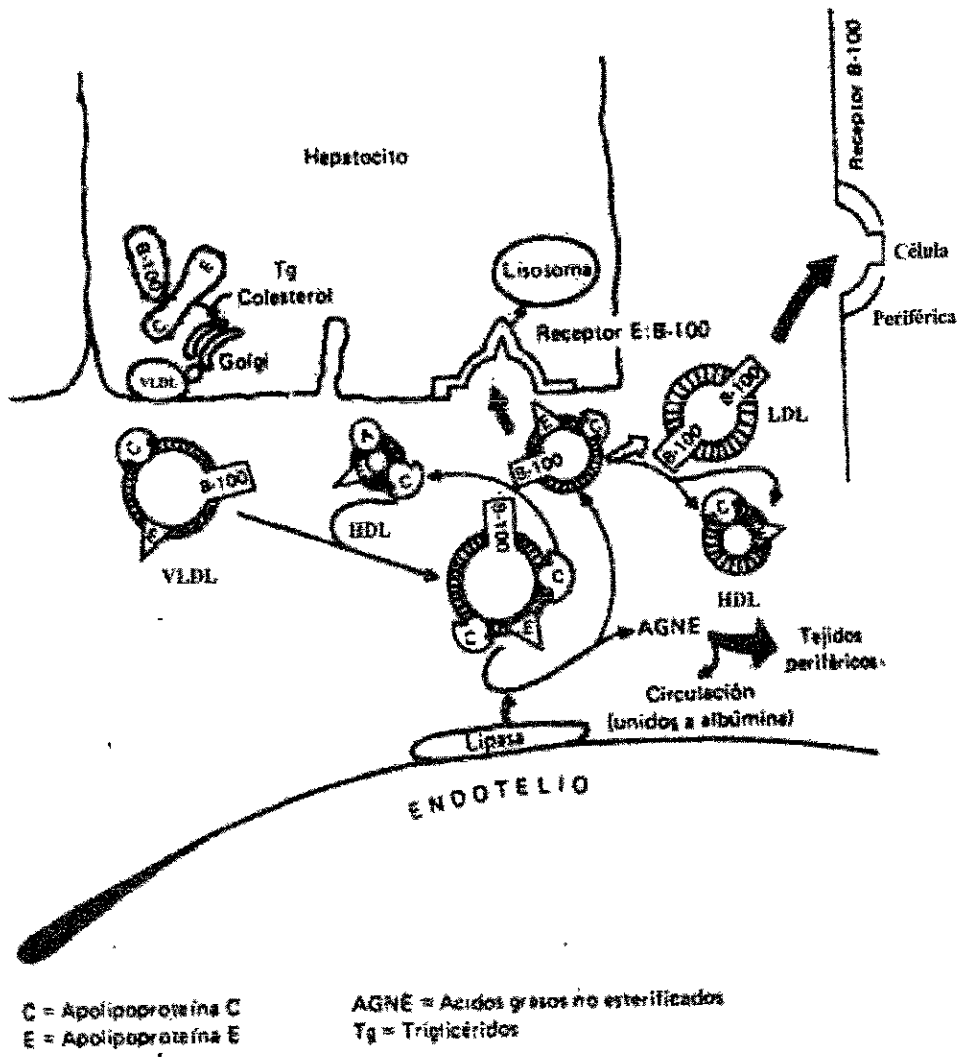


Figura 20. Formación y metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad y las de baja densidad.

4.3 Lipoproteínas de baja densidad. (LDL)

Las LDL se originan por el catabolismo de las VLDL a través de la IDL (o remanentes de VLDL), contienen pocos triglicéridos y transportan la mayor parte del colesterol plasmático. Las LDL se depuran del plasma a través de su captación por los receptores de LDL (B-100) en el hígado y otros tejidos. La partícula de LDL interacciona con su receptor por el contenido de apo B, el cual es de alta afinidad.

Después de su unión con el receptor las LDL son incorporadas a la célula por endocitosis y se hidrolizan en los lisosomas, el colesterol esterificado se transforma en colesterol libre y ácidos grasos y la apo B se degrada hasta aminoácidos (26).

4.4 Lipoproteínas de alta densidad. (HDL)

En los tejidos extrahepáticos, el colesterol que proviene de las VLDL puede emplearse para la síntesis de hormonas esteroideas, vitamina D y de componentes de membranas.

En el hígado y en el intestino se sintetizan las apoproteínas A (también las C y E) y los fosfolípidos que constituyen las HDL “nacientes”. Dichas partículas reciben colesterol de las superficies celulares, el que se esterifica con ácidos grasos provenientes de la lecitina, reacción que se cataliza por la enzima LCAT. Conforme esto ocurre, las partículas se van llenando de ésteres de colesterol y se tornan esféricas. Estas son las HDL3, que al adquirir más colesterol se convierten en partículas mayores: las HDL2.

Las HDL son captadas por los hepatocitos, pero también intercambian sus componentes con otras lipoproteínas, pues transfieren colesterol a las VLDL, reciben triglicéridos de éstas y transfieren apoproteínas C y E a partículas ricas en triglicéridos.

CAPITULO V. HIPERLIPOPROTEINEMIAS.

Las hiperlipidemias son estados fisiológicos o patológicos en los que se manifiesta una elevación de los niveles plasmáticos de lípidos (colesterol y triglicéridos), pero como estos se transportan como lipoproteínas, la presencia de hiperlipidemia implica hiperlipoproteinemia (26).

Para definir estos desórdenes del metabolismo se utilizan también los términos *hipertrigliceridemia* e *hipercolesterolemia*, puesto que, más que los niveles absolutos de lipoproteínas, son las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y de colesterol los parámetros bioquímicos que permiten caracterizar en una primera aproximación, la normalidad o la alteración del estado metabólico lipídico de un individuo.

5.1 Clasificación de las hiperlipoproteinemias.

Hiperlipoproteinemias primarias.

Se considera que existe hiperlipoproteinemia cuando el colesterol plasmático es mayor de 220 mg/dL o el nivel de triglicéridos supera 200 mg/dL (26). Como ocurre con cualquier alteración que se define por los niveles plasmáticos de ciertos metabolitos, la etiología de las hiperlipoproteinemias es muy diversa, pudiendo residir en un trastorno propio del metabolismo lipídico o de las lipoproteínas, en cuyo caso se trataría de una *hiperlipoproteinemia primaria*.

La clasificación de las hiperlipoproteinemias es útil para precisar mejor la alteración, el mecanismo patogénico y el diagnóstico. Para ello, aún se usa la clasificación propuesta por Fredrickson y Levy (26). Ver cuadro 2 y 3.

PATRONES DE ELEVACION DE LIPOPROTEINAS EN EL PLASMA		
Tipo I	Quilomicrones	Triglicéridos
Tipo II a	LDL	Colesterol
Tipo II b	LDL y VLDL	Colesterol y Triglicéridos
Tipo III	Partículas residuales de Quilomicrones e IDL	Triglicéridos y Colesterol
Tipo IV	VLDL	Triglicéridos
Tipo V	VLDL y Quilomicrones	Triglicéridos

Cuadro 2. Patrones de elevación de lipoproteínas en el plasma

CLASIFICACION DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS			
Transtorno genético	Defecto bioquímico primario	Elevación de las lipoproteínas en el plasma	Fenotipo
Deficiencia familiar de lipoproteínlipasa	Deficiencia de lipoproteín-lipasa	Quilomicrones	I
Deficiencia familiar de apoproteína C-II	Deficiencia de apoproteína C-II	Quilomicrones y VLDL	I, V
Hipercolesterolemia familiar	Deficiencia del receptor de LDL	LDL	IIa, IIb
Disbetalipoproteínemia familiar	Apoproteína E anómala de VLDL	Quilomicrones y VLDL remanentes	III
Hipertrigliceridemia familiar	Se desconoce	VLDL, a veces quilomicrones	IV a veces V
Hiperlipidemia familiar combinada	Desconocido	VLDL y LDL	IIa, IIb o IV

Cuadro 3. Clasificación de hiperlipoproteínemias primarias.

Hay, sin embargo, otros procesos funcionales (endocrino, funcionalidad hepática o renal, entre otros.) que también afectan a las lipoproteínas, aunque de una forma **secundaria** (4). Estas últimas son las **hiperlipoproteinemias secundarias**, que son el resultado de alteraciones metabólicas, patológicas o inducidas por determinados fármacos (7). Cuadro 4.

CAUSAS DE HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS

	I	IIa,IIb	III	IV	V
Diabetes mellitus	+				+
a) severa					
b) moderada		+	+	+	+
Obesidad				+	+
Síndrome nefrítico		+			
Uremia				+	+
Alcoholismo				+	+
Hipotiroidismo		+	+		
Obstrucción biliar		+	+		
Hepatitis		+			
Disglobulinemias diversas	+		+	+	+
Lupus eritematoso	+		+		+
Mieloma		+	+		
Tratamientos con:					
Bloqueantes B-adrenérgicos		+			
Estrógenos				+	
Corticosteroides	+	+		+	+
Diuréticos		+		+	

Cuadro 4. Causas de hiperlipoproteinemias secundarias.

5.2 Deficiencia familiar de lipoproteín-lipasa (Quilomicronemia familiar o Fredrickson tipo I).

Fisiopatología. Los quilomicrones se forman en la pared intestinal tras la ingestión de alimentos y normalmente la actividad de la lipoproteín-lipasa los depura del plasma con bastante rapidez. Los individuos que tienen lipoproteín-lipasa insuficiente o ineficaz (afección primaria) acumulan cantidades anormales de quilomicrones. Debido a que se requiere Apo C-II como cofactor de la lipoproteín-lipasa, cuando la Apo C-II es ineficaz o insuficiente se observa el mismo efecto (3).

Existe acumulación de quilomicrones por depuración defectuosa debido a deficiencia de la enzima lipoproteín-lipasa, localizada en el endotelio de arterias y capilares. La mayor parte de los defectos del gen de la lipoproteín-lipasa reportados hasta la fecha son sustituciones de sólo un aminoácido, lo cual origina la síntesis de una enzima no funcional.

Laboratorio. Por lo general, los triglicéridos se encuentran por arriba de 2 000 mg/ dL después de un ayuno mayor de 12 horas. El suero tiene un aspecto cremoso y después de almacenarlo 24 horas a 4 °C aparece una capa flotante correspondiente a los quilomicrones. En la electroforesis se observan quilomicrones en el sitio de aplicación de la muestra (8).

5.2.1 Deficiencia familiar de apoproteína C-II.

Fisiopatología. La porción carboxilo terminal de la apoproteína C-II, es un cofactor que al unirse a la LPL aumenta su capacidad de hidrólisis de triglicéridos. En ausencia del cofactor de la lipoproteín-lipasa, la depuración de quilomicrones es defectuosa (8).

Al no estar presente este péptido origina una carencia funcional de la lipoproteín-lipasa y un síndrome similar, pero no idéntico a la deficiencia familiar de la lipoproteín-lipasa. La lipoproteín-lipasa no se activa si no está presente la apoproteína C-II, por lo que se produce una acumulación de los dos sustratos lipoproteicos, es decir de los quilomicrones y de las VLDL, en el plasma que causa hipertrigliceridemia (9).

Laboratorio. En este caso existe elevación de quilomicrones. La muestra refrigerada en estas condiciones se observa turbia con una nata en la parte superior. La demostración directa de la deficiencia de apo C-II se logra por electroforesis en gel de poliacrilamida de apoproteínas de VLDL (8).

5.3 Defecto en el receptor de LDL. Incremento de la LDL. (Hipercolesterolemia familiar o Fredrickson tipo II A).

Fisiopatología. Es una enfermedad caracterizada por acumulación en sangre de la LDL, principales transportadores del colesterol, como consecuencia de una disminución de su catabolismo. El defecto básico consiste en la falta de receptores LDL debido a una mutación en el gen que los codifica (6).

Los defectos causantes de la enfermedad tienen en común una menor depuración de la LDL debida a una función o número insuficiente de receptores de LDL. Además, la hiperlipidemia se debe a que la producción de colesterol en el hígado se eleva ante la falta de retroalimentación negativa, lo anterior es consecuencia de la internalización deficiente de LDL, sin la subsecuente liberación de colesterol a los compartimientos intracelulares (8).

5.4 Disbetalipoproteinemia familiar. (Incremento de la IDL o Fredrickson tipo III).

Fisiopatología. La alteración característica es la acumulación plasmática de partículas residuales procedentes del catabolismo de los quilomicrones y de las VLDL. Ambos tipos de partículas residuales son ricas en apo-E, además los quilomicrones residuales llevan apo-B 48 y las IDL apo-B 100. El resultado final de la acumulación de beta-VLDL en el plasma es la elevación simultánea del colesterol y de los triglicéridos, con una relación 1:1 (6).

La elevación plasmática de las partículas residuales se explica por un fallo en sus mecanismos de aclaramiento plasmático posteriores a la acción de la LPL (cuya actividad es normal) y motivado por un cambio en la secuencia de aminoácidos de la apo-E, que le hace irreconocible para sus receptores hepáticos.

El reconocimiento de las partículas residuales por los receptores hepáticos depende de la apo-E situada en la superficie de estas. Por otra parte, la apo-E anormal interfiere en la formación de las LDL a partir de las IDL, como consecuencia, estos pacientes presentan una elevación de partículas beta-VLDL y niveles bajos de las LDL (6).

Laboratorio. Se detecta una elevación similar de las concentraciones plasmáticas absolutas de colesterol y triglicéridos generalmente entre los 300 y 400 mg/dL. La confirmación diagnóstica se apoyará en la demostración de la llamada banda *beta ancha* en la electroforesis en gel de agarosa, que esta formada por las IDL y quilomicrones residuales (6).

5.5 Hipertrigliceridemia familiar. (Incremento de la VLDL o Fredrickson tipo IV).

Fisiopatología. Se caracteriza por el aumento de producción de las VLDL transportadoras de los triglicéridos de producción endógena. Es una producción hepática de las VLDL con una composición anormal, ya que están sumamente enriquecidas con triglicéridos. El enriquecimiento con triglicéridos de las VLDL cambia sus propiedades. Estas lipoproteínas anormales interactúan pobremente con la lipoprotein-lipasa, lo que prolonga su vida media en el plasma.

Como consecuencia, en su mayor parte las partículas se eliminan del plasma como VLDL, sin ser convertidas en LDL; por lo tanto, la concentración de colesterol de las LDL suele ser menor de lo normal. Finalmente, los triglicéridos de las VLDL son transferidos a las HDL por acción de la PTEC. Como consecuencia, la composición de las HDL se modifica y aumenta su tasa de eliminación, por lo cual los niveles de colesterol de las HDL generalmente son bajos (8).

Laboratorio. No se dispone aún de un marcador específico. Como consecuencia, el diagnóstico se basa en la detección de hipertrigliceridemia, plasma de aspecto lactescente, elevación de las VLDL (lo cual se hace evidente en la electroforesis de lipoproteínas, por un aumento de las bandas de prebetas), niveles normales de las LDL y de colesterolemia (6)

La concentración de triglicéridos suele encontrarse entre 200 y 500 mg/dL, con colesterol total de menos de 250 mg/dL; los niveles de colesterol de las LDL generalmente son normales o bajos y el colesterol de las HDL también es bajo, por lo general. Para confirmar el diagnóstico es indispensable estudiar a la familia (8).

5.6 Hiperlipidemia familiar combinada. (Fenotipos IIA,IIB,IV o Fredrickson tipo V)

Se ha identificado al estudiar las hiperlipidemias en sobrevivientes de infarto de miocardio y sus familiares. Los pacientes afectos pueden presentar tres fenotipos distintos: elevación de VLDL (fenotipo IV), de LDL (II A) o de ambas lipoproteínas a la vez (II B).

Fisiopatología. El mecanismo patogénico se explica por una síntesis hepática elevada de apo B, que se traduce en un aumento del número de VLDL secretadas por el hígado. La hiperproducción de apo B podría ser la anomalía metabólica básica y parece deberse a un defecto del mecanismo retroinhibidor de sus síntesis. Los niveles plasmáticos de apo B están elevados (6).

La secreción hepática de triglicéridos en las VLDL también está aumentada, lo que determina una expansión del depósito de las VLDL, según la actividad lipolítica, dicha expansión dará lugar a hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o a la coexistencia de ambas alteraciones. Las partículas de las VLDL son de tamaño inferior al normal. Los receptores para la LDL muestran una actividad normal.

Laboratorio. Se desconoce todavía cual es el marcador bioquímico específico de la hipercolesterolemia familiar combinada, por lo que su diagnóstico sólo puede establecerse teniendo en cuenta las características señaladas en la definición (fenotipos IIA, IIB, y IV en los miembros de una misma familia) y estudiando árboles genealógicos (6). Las concentraciones de colesterol son de alrededor de 300 mg/dL, mientras que las de los triglicéridos son de 250 mg/dL (26).

CAPITULO VI. MEDICION DE LOS LIPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS.

6.1 Toma de muestra de sangre y su almacenamiento.

Algunas clases de variaciones fisiológicas y de errores pueden introducirse antes de la punción venosa o durante ésta, o cuando las muestras son manipuladas y almacenadas antes del análisis. Se pide al paciente que permanezca en ayunas durante 12 horas antes de la punción venosa; puede utilizarse plasma o suero, para la determinación de los lípidos y lipoproteínas. En el suero posprandial hay habitualmente presentes quilomicrones, y según el tipo y cantidad de alimento ingerido puede aumentar marcadamente la concentración de triglicéridos en plasma. Los quilomicrones son eliminados en pocas horas y su presencia después de un ayuno se considera anormal. El ayuno tiene poco efecto sobre los niveles de colesterol total en plasma (1).

Cuando un paciente de pie se acuesta, el agua extravascular se transfiere al sistema vascular y diluye los constituyentes no difundibles del plasma. Después de un periodo de 20 minutos acostado, se han observado disminuciones de hasta de un 10-15 % en las concentraciones de colesterol total. El efecto es menor en un sujeto de pie que sentado. Es preciso, por lo tanto, establecer una norma sobre la posición del paciente en el momento de la punción venosa, la posición sentada es la más indicada y es la más comunmente usada. Si es necesario utilizar la posición acostado, será necesario utilizarla cada vez que se tomen muestras de aquel paciente para reducir al mínimo la variación postural en la concentración de lípidos.

6.2 Estimación de los lípidos plasmáticos.

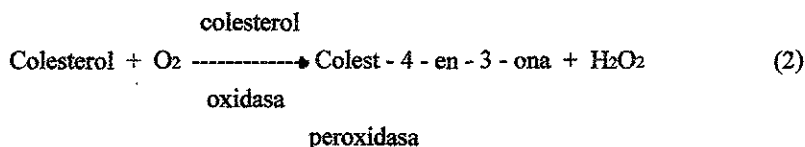
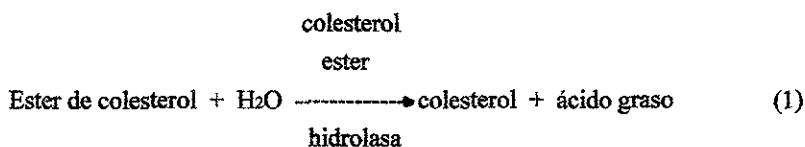
El colesterol y los triglicéridos en conjunto con las lipoproteínas y apoproteínas son moléculas del máximo interés a la hora del diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias (23).

6.2.1 Colesterol.

Métodos colorimétricos. El colesterol fue determinado durante mucho tiempo colorimétricamente, utilizando uno de tres juegos de reactivos: anhídrido acético-ácido acético-ácido sulfúrico (reactivo de Liebermann-Burchard); sal de hierro-ácido sulfúrico, o p-tolueno-ácido sulfónico.

Los métodos químicos más fidedignos son aquellos en que se hidrolizan los ésteres del colesterol y se suprimen las sustancias que interfieren, algunas como hemoglobina y bilirrubina. En el método de Abell Kendall los ésteres de colesterol son hidrolizados y el colesterol es extraído con éter de petróleo y medido con el reactivo de Liebermann-Burchard. Este método es utilizado todavía pero son más empleados los enzimáticos (1).

Métodos enzimáticos. En estos métodos se determina el colesterol total directamente en plasma o en suero en una serie de reacciones en las cuales se hidrolizan los ésteres de colesterol; el grupo 3-OH del colesterol es oxidado y el agua oxigenada, que es uno de los productos de la reacción, se determina enzimáticamente:

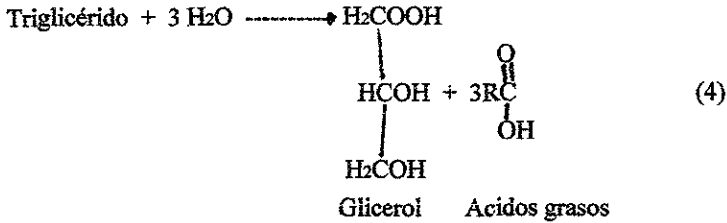


La absorbencia de la tintura se mide a 500nm. Los métodos se ven menos sujetos a posibles interferencias por sustancias no esterólicas que los métodos químicos.

Sustancias reductoras como el ácido ascórbico y la bilirrubina pueden interferir con las pruebas al consumir H₂O₂. La interferencia con la bilirrubina es compleja y, dependiendo de las concentraciones de reactivo, es posible que se produzcan artificialmente valores de colesterol elevados o bajos. La bilirrubina absorbe luz a 500 nm, lo que puede inducir un incremento de los valores de colesterol. No obstante, es oxidada por el H₂O₂. Además, cuando se oxida, la bilirrubina pierde su absorbencia a 500 nm. La interferencia de la bilirrubina parece ser significativa sólo en concentraciones superiores a 5 mg/dL, nivel en el que parece que disminuyen los niveles de colesterol de un 5 a 15 %. La turbidez de la muestra debida a concentraciones elevadas de triglicéridos puede interferir con los métodos enzimáticos (1).

6.2.2 Triglicéridos.

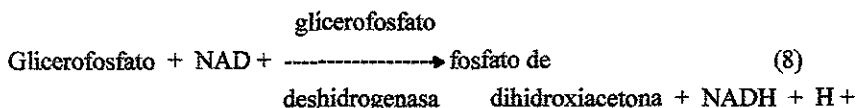
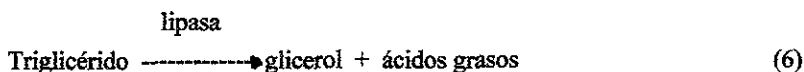
Los métodos más utilizados con fines clínicos y epidemiológicos son los basados en la hidrólisis de los triglicéridos y la determinación del glicerol liberado en la reacción.



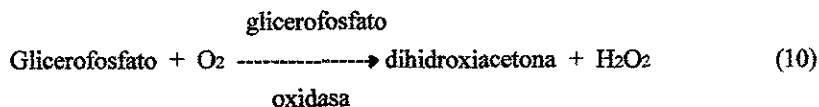
Las reacciones se practican química o enzimáticamente y, como con el colesterol, los métodos enzimáticos son ahora casi universalmente utilizados para fines clínicos.(1)

Métodos químicos. Los lípidos séricos se extraen con cloroformo - metanol y los fosfolípidos se remueven por adsorción. Los triglicéridos se hidrolizan y el glicerol se oxida con ácido periódico para producir formaldehído, que se determina fotométricamente usando ácido cromotrópico.

Métodos enzimáticos. Son relativamente específicos, rápidos y fáciles de utilizar, y han remplazado los métodos químicos (1). Los análisis se practican *directamente* en suero y no están sujetos a interferencias por los fosfolípidos o la glucosa, en una serie de reacciones los triglicéridos son hidrolizados, y el glicerol formado se convierte en glicero-fosfato, que se mide de la siguiente manera:

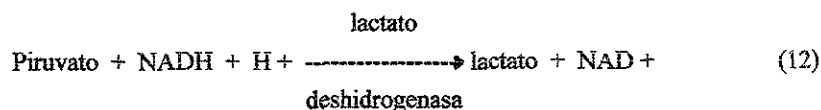
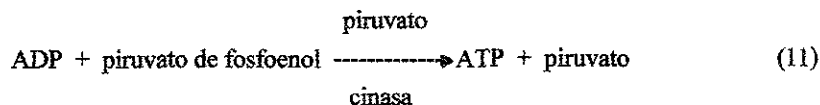


El NADH formado por la reacción 8 puede medirse por espectrofotometría a 340 nm. En la mayoría de los métodos se añade la reacción 9, de forma que la absorbencia pueda leerse en la región del espectro comprendida entre 500 y 600 nm. En otra variante, el glicerofosfato formado en la reacción 7 es oxidado por la acción de la gliceroxidasa:



La H₂O₂ producida se mide como se describió antes para los métodos del colesterol.

En un tercer método se cuantifica el ADP, en lugar del glicerofosfato formado en la reacción 7:



En este caso la desaparición del NADH se mide a 340 nm. Los métodos enzimáticos para los triglicéridos generalmente funcionan bien. Los reactivos están disponibles en el comercio en formas de preparados liofilizados que sólo necesitan ser reconstituídos antes de su uso (1). Valor de referencia: 45 – 179 mg/dL (16).

6.2.3 Fosfolípidos.

Al contar hoy con métodos fáciles y exactos de determinación de los lípidos, es menor la necesidad de análisis de fosfolípidos. (17)

Para los fosfolípidos totales resulta más conveniente la determinación mediante la medición del fósforo de los fosfolípidos (1). Se extraen los lípidos de la muestra y se oxidan completamente hasta convertir el fósforo en fosfato inorgánico, que posteriormente se determina por colorimetría. Valor de referencia: 2.0 – 4.3 mg/dL (16).

6.3 Exactitud de las mediciones de colesterol.

Las concentraciones de colesterol en sangre se han interpretado sobre la base de intervalos de referencia definidos a partir de niveles de colesterol medidos en poblaciones normales. Sin embargo, el riesgo cardiovascular es una función continua de la concentración de colesterol y que los individuos situados en el límite superior del margen normal tienen un riesgo mayor que los que están situados en el límite inferior (1).

Al relacionar los niveles de colesterol con la presencia de cardiopatía isquémica en diversas poblaciones, se observó que las concentraciones séricas de colesterol en los países con bajo riesgo cardiovascular, eran mucho menores que las consideradas normales en países industrializados. Derivadas de ésta y otras observaciones epidemiológicas, actualmente, para los adultos de cualquier edad y sexo se consideran las siguientes cifras:

- a) deseable (es decir, riesgo aceptable: colesterol total < 200 mg/dL y colesterol de la LDL < 130 mg/dL);
- b) límite de alto riesgo, en el cual el riesgo es alrededor de dos veces mayor (colesterol total, 200 a 239 mg/dL y colesterol de la LDL 130 a 159 mg/dL), y
- c) alto riesgo, en el cual el riesgo está aumentado tres o cuatro veces (colesterol total > 240 mg/dL y colesterol de la LDL 160 mg/dL (24).

6.4. Determinación de lipoproteínas..

Para la cuantificación de los niveles de lipoproteína plasmáticos existen varios métodos. Algunos de ellos son:

- Determinar el contenido de lípidos de fracciones individuales de lipoproteínas por medio de su densidad (ultracentrifugación). Se sirven de dos propiedades de las lipoproteínas: 1) de su contenido en lípidos, éstas tienen densidades más bajas que otras macromoléculas plasmáticas; 2) Cada clase de lipoproteínas tiene una densidad diferente (1):

Quilomicrones:	< 0.95 g/mL
VLDL:	0.95 - 1.006 g/mL
LDL:	1.006 - 1.063 g/mL
HDL:	1.063 - 1.21 g/mL

- La precipitación selectiva es para el análisis cuantitativo de las lipoproteínas.

Las familias de lipoproteínas pueden precipitarse selectivamente mediante polianiones (heparina, dextran sulfato, cloruro de magnesio) y cationes bivalentes seguidos por el análisis del precipitado o el sobrenadante o ambos en busca de colesterol y triglicéridos. (17). Las lipoproteínas LDL y VLDL en suero o plasma humanos son precipitados por el dextran sulfato y el magnesio en el reactivo precipitante. Las proporciones de LDL y VLDL son separadas por centrifugación. El colesterol en la fracción HDL que queda en el sobrenadante se analiza con un reactivo enzimático para colesterol.

Con la base de mediciones de colesterol y triglicéridos plasmáticos y de colesterol HDL, el colesterol LDL puedes estimarse con un procedimiento simple. Esta estimación se basa en las siguientes relaciones (24):

$$\text{Colesterol VLDL} = \text{Triglicéridos plasmáticos} / 5$$

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol plasmático} - \text{colesterol HDL} - \text{Triglicéridos} / 5$$

Valores de referencia:	HDL: > 45 mg/dL
	LDL: < 130 mg/dL
	VLDL: 5 - 55 mg/dL

- La separación basada en su carga (electroforesis de zona) :

La electroforesis de lipoproteínas plasmáticas puede hacerse en los siguientes medios de apoyo: papel, gel agarosa, gel almidón, gránulos de almidón, gel agar, poliacrilamida y acetato de celulosa (17).

La clasificación de hiperlipemias está basada en la electroforesis de zona. En los geles de agarosa, las lipoproteínas se separan en un orden de movilidad creciente. La separación electroforética de lipoproteínas es un análisis muy simple y útil para el estudio de la dislipoproteinemia (19).

El medio de soporte más utilizado es el gel de agarosa por su velocidad, sensibilidad y resolución de las clases de lipoproteína (1).

Las etapas de la electroforesis de lipoproteínas son:

- 1) preparación del medio de apoyo,
- 2) aplicación de la muestra,
- 3) electroforesis de la muestra,
- 4) coloración de la tira electroforética para visualizar las bandas de lipoproteína.

Los colorantes más usados son: Rojo o aceite, Negro Sudán B y Rojo Graso 7B. Estos materiales tiñen sólo lipoproteínas y no otras proteínas. Las lipoproteínas separadas han sido denominadas de acuerdo con su movilidad.

- Los quilomicrones: moléculas muy grandes con un alto contenido en triglicéridos, presentes en formas de pequeñas partículas en el plasma y responsables de la opacidad del suero. Normalmente permanecen en el punto de aplicación.
- Las beta lipoproteínas o LDL (Lipoproteínas de Baja Densidad) migran normalmente en la posición de las beta – 2 globulinas.
- Las pre beta lipoproteínas o VLDL (Lipoproteínas de muy Baja Densidad) su peso molecular es mayor que el de las LDL y sus densidad es inferior que las de las LDL. Son móviles y migran en la posición de las beta – 1 globulinas.
- Las alfa lipoproteínas o HDL (Lipoproteínas de Alta Densidad) son las más rápidas. Representan la mayor parte de las lipoproteínas y migran en la posición de las alfa – 2 globulinas (19).

Apoproteínas

La mayoría de los métodos de cuantificación se basan en la identificación inmunológica de las apolipoproteínas, algunos de los cuales son: radioinmuno análisis, inmunodifusión radial, electro inmunoanálisis, inmunonefelometría.

Debido a que la cuantificación de las apolipoproteínas está empezando a practicarse como un procedimiento clínico de rutina, fue necesario contar con una metodología sencilla para hacer dicha determinación; la cual es la inmunonefelometría (1).

Este método se basa en la medición de la turbidez producida por el complejo apolipoproteína - anticuerpo. Estos inmunocomplejos pueden dispersar un rayo de luz. La intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de la correspondiente apolipoproteína en la muestra.

Estadísticas han indicado que la determinación de las apolipoproteínas A-1 y B son de gran ayuda en la discriminación de la enfermedad aterosclerótica, cuadro (5).

VALORES DE REFERENCIA		
PROTEINA	MUJERES	HOMBRES
Apo A - I	125 - 215 mg/dL	110 - 205 mg/dL
Apo B - I	55 - 125 mg/dL	55 - 140 mg/dL
Apo B/Apo A - I	30 - 90 mg/dL	35 - 100 mg/dL

Cuadro 5. Valores de referencia de la apo A y B.

CONCLUSIONES

La importancia de un diagnóstico temprano que lleve a un tratamiento oportuno de las dislipidemias está encaminado a la prevención de las complicaciones que a largo plazo tienen este tipo de alteraciones, teniendo en cuenta la posibilidad de realizar prevención primaria que redunde en mejoría a largo plazo y obviamente en reducción de mortalidad, morbilidad y costos. Con el fin de otorgarle una mejor calidad de vida al paciente.

Desde el punto de vista clínico, se ha atribuido a determinadas lipoproteínas el papel de factores esenciales directos en el desarrollo o en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

De hecho, un incremento en los niveles plasmáticos del colesterol asociado a una de estas lipoproteínas, las LDL, significa un mayor riesgo de padecer cardiopatía coronaria, como principal manifestación de enfermedad cardiovascular; mientras que un incremento del colesterol plasmático asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) supone una disminución de dicho riesgo.

Así pues, las personas con niveles elevados de LDL-colesterol y bajos de HDL-colesterol, presentan un mayor riesgo de padecer cardiopatía coronaria.

A su vez, en la actualidad estas enfermedades constituyen la principal causa de mortalidad e invalidez, lo que ha despertado un enorme interés por conocer las características estructurales y funcionales de las lipoproteínas

Esto lleva a la necesidad de métodos eficientes y confiables para la medición de lípidos y lipoproteínas, puesto que la valoración incorrecta del riesgo coronario de un individuo con base en un resultado falso del colesterol, y/o triglicéridos puede producir tratamientos inadecuados, y daño a la salud.

En los últimos años se han aplicado métodos de determinación de colesterol total y triglicéridos enzimáticos en conjunto con la electroforesis en gel de lipoproteínas; en el laboratorio clínico, ya que ninguna metodología aislada puede dar una información de valor diagnóstica.

Es por ello que este trabajo se documentó de la información básica, para consulta del personal involucrado en el área de salud, que se inicia en el conocimiento de los lípidos; con el fin de analizar la importancia del trabajo realizado en el laboratorio, así como para motivar el interés en profundizar en el conocimiento del perfil lipídico.

BIBLIOGRAFIA

1. Todd-Sanford-David Sohn. "Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio", Volumen I. Ediciones Científicas y Técnicas, S.A Salvat Medicina Masson. 9ª edición 1994. Ciudad, Barcelona. pp 227 – 240.
2. Lovine Enrique, Mollerach Marcelo E. "Lípidos y Lipoproteínas en la Clínica". Editorial Médica Panamericana S.A, 1980. Ciudad, Buenos aires. pp 11 – 12 , 23 – 25, 36 – 42.
3. Anderson, Shauna , Cockayne Susan. "Química Clínica". Editorial Interamericana, Mc Graw-Hill, 1995. pp 169 – 180.
4. Herrera Emilio. "Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas". Volumen I. Editorial Interamericana, Mc Graw-Hill. 1ª Edición. 1994. Ciudad, Madrid. pp 575 – 583, 667 – 689, 692 – 699.
5. Kelley William. "Medicina Interna". Volumen II. Editorial Medica Panamericana, 1990. Ciudad Buenos aires. pp 2295 – 2297, 2421 – 2427.
6. Damares A. Von. "Medicina Interna". Volumen II. Editorial Doyma. 20ª Edición. 1992. Ciudad Barcelona. pp 1862 – 1870 .
7. Stein Jay H. "Medicina Interna". Volumen II. Salvat Editores S.A. 2ª Edición. 1989. Ciudad Barcelona. pp 2117 – 2123, 2128 – 2129.
8. Posadas Romero Carlos. "Dislipidemias y Aterosclerosis". Editorial Interamericana, Mc Graw-Hill, 1ª edición. 1995. Ciudad, México. pp 43 – 48, 87 – 104.
9. Harrison Jean D. Wilson. "Principios de Medicina Interna". Volumen II. Editorial Interamericana. McGraw-Hill, 12ª edición. pp 2107 – 2115.
10. Lípidos.D
<http://www.bio.pu.cl/cursos/bio228/clmb2991/tsld003.htm>

11. Sistema Digestivo.

URL.saludlatina.com/primeros-auxilios/anato2.htm

12. Nutrientes: Macronutrientes, Glúcidos, Lípidos, Proteínas. Micronutrientes. Vitaminas liposolubles, hidrosolubles. Minerales.

URL.147.96.33.165/cursos/nutrición_i/tutoria...tes/Inicio.html

13. Uribe Esquivel Misael. “Tratado de Medicina Interna”. Volumen I. Editorial Médica Panamericana. 2ª Edición, 1995. Ciudad, Buenos aires. pp 879 – 881.

14. Berne Robert M., Levy Matthew N. “Fisiología”. Editorial Médica Panamericana. 1ª Edición. 1987. Ciudad, Buenos aires. pp 821 – 824.

15. Guyton Arthur C. “Fisiología y Fisiopatología”. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. 5ª Edición. 1994. pp 521 – 525.

16. Gilberto Angel M./Mauricio Angel R. “Interpretación Clínica del Laboratorio”. Editorial Médica Panamericana. 5a Edición, pp 95-95, 166-169, 312-313, 428-429, 577-578.

17. Alex C. Sonnen Wirth. Leonard Jerett. “Métodos y Diagnósticos del Laboratorio Clínico”. Editorial Médica Panamericana. 8ª Edición 1986. Ciudad, Buenos aires pp 268 – 270.

18. Amadeo J. Pesce, Lawrence A. Kaplan. “ Química Clínica Métodos”. Editorial Medica Panamericana 1990. Ciudad, Buenos Aires. pp. 1153 – 1158, 1187 – 1190.

19. Manual de SEBIA Hydragel Lipo pp. 36 - 43

20. Procedimiento de Colesterol HDL. Método para determinar cuantitativamente el Colesterol unido a Lipoproteínas de Alta Densidad en el suero.

URL.www.cimascientific.com/2510s.htm

21. Concepto de Lípidos. Clasificación de los Lípidos. Los Ácidos Grasos. Características. Clasificación. Propiedades. Lípidos saponificables.

URL.www.lafacu.com

22. Lipoproteínas del suero humano.

URL: Laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/lipoproteinas.html

23. Renovado interés en el colesterol ligado a HDL como factor de riesgo cardiovascular.

URL: www.iladiba.com/julio/99/htm/ACAFARI.asp

24. Lípidos y Aterosclerosis. Facultad de Medicina

URL: www.biname.edu.uy/cursos/online/dislipem.../capituloa2.htm

25. Lípidos Totales.

URL: www.argenet.com.ar/~hernan/docs/analisis...OS_TOTALES.html

26. Academia Nacional de Medicina. "Tratado de Medicina Interna". Volumen II. Editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V. 2a Edición. 1994. México D.F. pp 469 – 483.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer muy especialmente a mi Director de Trabajo Escrito, Q.F.B. Ma del Socorro Cecilia Reyna Rodríguez, el haberme asesorado a lo largo de la elaboración de este Trabajo Escrito, gracias por su estímulo y valioso apoyo.

Agradezco también al Q.F.B. Cesar Domínguez Camacho y a la Q.F.B. Laura Peniche Villalpando por la revisión de este Trabajo Escrito.

A Mauricio y Monserrat por su apoyo y a mi pequeña sobrina Mariana.

Por último quisiera agradecer a toda mi familia su apoyo durante la elaboración de este Trabajo y durante toda mi carrera.