

# DISLIPOPROTEINEMIAS: ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

JOSÉ CASTRO BURBANO, MD. MSc



**DISLIPOPROTEINEMIAS:  
ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

Serie: DISLIPOPROTEINEMIAS: ESTRATEGIAS PARA EL  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO, N° 1.

Facultad de Ciencias Médicas, de la Salud y Vida  
Escuela de Nutriología

**DISLIPOPROTEINEMIAS: ESTRATEGIAS PARA EL  
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO, N° 1.**

Es una publicación de la Universidad Internacional del Ecuador

**ISBN:** 978-9942-923-24-0

**Número de Derecho de Autor:** En trámite

**Autor:**

José Castro Burbano MD, MSc  
Director de la Escuela de Nutriología – UIDE

**Co- editores:**

Manuel Baldeón MD, PhD  
Director Centro de Investigación Traslacional, Universidad de las Américas – UDLA

Pablo López Dr, MSc  
Docente- Investigador, Escuela de Nutrición, Pontificia Universidad Católica del Ecuador – PUCE

Patricia Eguiguren Lcda, MSc  
Docente tiempo completo – UIDE

Pamela Fajardo V. Ing, MBA  
Coordinadora de la Escuela de Nutriología – UIDE

Primera Edición – Quito, 2015

Versión digital

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra



**Universidad Internacional del Ecuador**  
Av. Simón Bolívar s/n y Av. Jorge Fernández  
Quito – Ecuador

JOSÉ CASTRO BURBANO, MD. MSc

# DISLIPOPROTEINEMIAS:

ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO





# PRÓLOGO DEL AUTOR

Mi afición por el estudio de los problemas Endócrino-Metabólicos y las enfermedades relacionadas con la nutrición, se inicia en el quinto año de Medicina en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, en la cátedra de Endocrinología, cuando tuve el privilegio de tener como profesor a uno de mis grandes maestros a lo largo de mi carrera el doctor Rodrigo Fierro-Benítez, con quién posteriormente tuve la oportunidad de colaborar en mi año de medicina rural en la población de Tocachi, en el cantón Pedro Moncayo de la provincia de Pichincha, en los estudios llevados a cabo por él con el auspicio del Instituto de Ciencia Nucleares de la Escuela Politécnica Nacional destinados a evaluar la ingesta nutricional de yodo en la población, valorando el contenido de yodo de las sales que se expenden en el lugar, la excreción urinaria de yodo, así como los hábitos en el consumo de sal.

Mi primera experiencia laboral fue en la Dirección Nacional de Nutrición del Ministerio de Salud Pública bajo la dirección de mi profesor y amigo el Dr. Julio Alvear Molina. Durante el tiempo que laboré en el departamento trabajamos en el proyecto SISVAN (sistema de vigilancia alimentaria nutricional), en el monitoreo del estado nutricional de los grupos vulnerables de la población ecuatoriana durante el año 1995.

En el año de 1999 inicié mi maestría en Nutrición Humana en la Universidad San Francisco de Quito gracias a una beca concedida por la Fundación para la Ciencia y Tecnología (FUNDACYT). Aquí tuve la oportunidad de conocer a excelentes profesionales como mis colegas y amigos, los doctores Marco Fornasini, Mario Acosta, Manuel Baldeón, con los cuales siempre nos ha unido el objetivo común de la investigación en temas de nutrición y metabolismo. El tema de mi tesis de maestría fue sobre la Prevalencia y los factores de riesgo de Obesidad en una población de Adolescentes, este artículo fue publicado posteriormente en la revista de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y puso en alerta sobre el importante incremento en la prevalencia de Obesidad en este grupo de riesgo en nuestro país. Posteriormente se han realizado otras investigaciones en niños y adultos ecuatorianos sobre la obesidad y sus factores de riesgo.

En el año 2001, me incorporé nuevamente a laborar en el Ministerio de Salud Pública, en el Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología (ICT), allí trabajé con investigadores de mucha trayectoria en el área de investigación nutricional, como Fernando Sempértegui, Guillermo Fuenmayor, entre otros. Colaboramos en algunas investigaciones, entre estas la evaluación del programa PANN 2000 con el objetivo de evaluar el impacto de la suplementación con una papilla destinada a mejorar el estado nutricional en niños menores de 2 años, realizamos también un estudio en 21 provincias del país para determinar la prevalencia de obesidad en mujeres en edad reproductiva.

En los años 2003-2004 por medio de una beca otorgada por el Gobierno de Suiza a través del ESKAS (Eidgenosiche Stipendium Kommission fuer Auslaendische Studierende), realicé mi postgrado en Diabetología y Metabolismo en el hospital Universitario de Basilea Suiza, bajo la dirección de quien se convertiría en mi maestro y amigo, el Profesor. Ulrich Keller, allí aparte del entrenamiento y el trabajo diario en la atención médica de los pacientes con diversos trastornos metabólicos y endocrinológicos como la Diabetes, Obesidad, Dislipidemias, alteraciones de la glándula Tiroides, pude colaborar con un estudio de investigación para determinar el efecto de la educación diabetológica en la terapia insulínica funcional en pacientes adultos con diabetes tipo 1.

A mi retorno al país, en Agosto del año 2004 me incorporé a laborar en el servicio de Diabetología de la Unidad Municipal de Salud Norte, al igual que en la docencia en el colegio de Agricultura y Nutrición de la Universidad San Francisco de Quito, tanto a nivel de pregrado como a nivel de Maestría y posteriormente en la Escuela de Nutriología de la Universidad Internacional del Ecuador.

En los años 2008 y 2011, realicé mi Fellow en Diabetes, Endocrinología y Metabolismo, en diversos centros universitarios de Alemania, entre estos, el Centro de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Bad Lauterberg y los Hospitales Universitarios de Göttingen y Munich, donde tuve la oportunidad de trabajar con profesores de mucho prestigio a nivel mundial, especialmente en el área de Diabetes y Lípidos, como los Prof. Michael Nauck y Klaus Parhofer. Mis estudios en Alemania los pude realizar financiados por becas sucesivas otorgadas por el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD). Entre los diversos estudios de investigación que realizamos hay que destacar un complejo estudio de investigación metabólica destinado a evaluar el efecto de la inyección intravenosa de dosis elevadas de hormonas incretinas GLP1, GIP en el control metabólico de pacientes con diabetes tipo 2.

Desde el mes de septiembre del año 2014, debido a mi vocación por la docencia y la investigación, acepto el reto de asumir la Dirección de la Escuela de Nutriología de la Universidad Internacional del Ecuador, funciones que las vengo cumpliendo hasta la actualidad.

No puedo dejar de mencionar en mi formación profesional a mis padres: Mélida y José, quienes siempre tuvieron la visión correcta de guiarme desde pequeño por el camino del estudio y la superación, pero a quienes ante todo agradezco el haberme inculcado valores fundamentales como la honradez y la decencia.

Finalmente mi mayor agradecimiento a mi esposa Edith, incondicional en los momentos difíciles, dispuesta permanentemente a apoyarme en mi superación profesional, pero especialmente en mi superación como persona y como ser humano.

Esta obra, resultado de una extensa investigación bibliográfica, la cual se ha ido actualizando permanentemente conforme al avance vertiginoso de la investigación científica en el área de la medicina, está dedicada a todas aquellas personas que han estado presentes y me han acompañado en el camino hacia mi formación.



# ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>PRÓLOGO DEL AUTOR</b>	7
<b>1. FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS</b>	15
1.1 Lipoproteínas normales	15
1.2 Lipoproteínas anormales	17
1.3 Apoproteínas, receptores y enzimas envueltas en el metabolismo de lipoproteínas	18
1.4 Vías mayores en el metabolismo de lipoproteínas	21
1.4.1 Vía exógena	21
1.4.2 Vía endógena	21
1.4.3 Transporte reverso de colesterol	22
<b>2. RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS DISLIPOPROTEINEMIAS</b>	25
2.1 Aterosclerosis	26
2.2 Lipotoxicidad	28
2.2.1 Enfermedades neurodegenerativas	28
2.2.2 Enfermedades psiquiátricas	29
2.2.3 Procesos inflamatorios	29
2.2.4 Pancreatitis aguda	29
<b>3. PASOS DIAGNÓSTICOS DE LAS DISLIPOPROTEINEMIAS</b>	31
3.1 Historia médica	31
3.2 Examen clínico	34
3.3 Parámetros de laboratorio	34
3.4 Clasificación clínica de las dislipidemias	36
3.5 Determinación del riesgo cardiovascular	39
3.6 Pasos diagnósticos adicionales	40
3.6.1 Pruebas bioquímicas adicionales	40
3.6.1.1 Determinación de lipoproteínas por ultracentrifugación	40
3.6.1.2 Fenotipo-Genotipo Apo E	40
3.6.1.3 Lipoproteína (a) (Lp -a-)	41

3.6.1.4 Apolipoproteínas ( Apo B 100, Apo A-I, Apo A-II, Apo E)	41
3.6.1.5 Enzimas (LPL, TGLH, LCAT)	41
3.6.1.6 LDL pequeñas y densas (sd-LDL)	42
3.6.1.7 Diagnóstico genético	42
3.6.2 “Screening” para aterosclerosis	42
3.6.2.1 Índice tobillo-brazo (ITB)	42
3.6.2.2 Ultrasonografía de las carótidas	43
3.6.2.3 Ecosonografía dúplex de arterias periféricas	43
3.6.2.4 Tomografía computarizada cardíaca (CT scan)	43
3.6.3 Angiografía de resonancia magnética	43
<b>4. METAS DE LÍPIDOS DE ACUERDO CON LA SITUACIÓN CLÍNICA</b>	<b>45</b>
4.1 Pacientes con aterosclerosis	46
4.2 Pacientes sin aterosclerosis	46
4.3 Pacientes con concentraciones elevadas de lipoproteína (a)	49
4.4 Pacientes con diabetes mellitus	49
<b>5. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LAS DISLIPOPROTEINEMIAS</b>	<b>52</b>
5.1 Modificación del estilo de vida	52
5.1.1 Optimización de la nutrición	52
5.1.1.1 Bases de una dieta reductora de lípidos y cardio-protectora	53
5.1.1.2 Recomendaciones para la dislipoproteinemia severa	56
5.1.1.3 Actividad física	58
5.2 Medicamentos	60
5.2.1 Estatinas	60
5.3 Resinas ligadoras de sales biliares	63
5.3.1 Inhibidores de la absorción de colesterol	63
5.3.1.1 Fibratos	64
5.3.2 Ácido nicotínico y niacina	65
5.3.3 Ácidos grasos Omega 3	66
5.3.4 Nuevos medicamentos	66
5.4 Terapia combinada	69
5.4.1 Terapia de combinación con estatinas y resinas ligadoras de sales biliares	70

5.4.2	Estatinas e inhibidores de la absorción de colesterol	71
5.4.3	Estatinas y ácido nicotínico	72
5.4.4	Estatina y fibrato	73
5.4.5	Otras terapias combinadas	74
5.4.6	Combinación triple	75
5.4.7	Aféresis	77
5.4.7.1	Inmuno aféresis LDL	79
5.4.7.2	Efectos sobre las lipoproteínas y parámetros hemorreológicos, eficacia clínica, efectos colaterales	79
5.4.8	Plasmaféresis	80
5.5	Terapia quirúrgica	82
5.6	Terapia Génica	82
5.6.1	Genes terapéuticos en dislipoproteinemia	83
<b>6.</b>	<b>ALGORITMOS TERAPÉUTICOS EN LAS DISLIPOPROTEINEMIAS</b>	<b>86</b>
6.1	Hipercolesterolemia LDL	87
6.2	Hipertrigliceridemia	89
6.3	Hiperlipoproteinemia combinada	90
6.4	Elevación de la lipoproteína (a)	91
6.5	Colesterol HDL bajo	92
<b>7.</b>	<b>SITUACIONES ESPECIALES</b>	<b>94</b>
7.1	Niños	94
7.1.1	Indicaciones para la determinación de lípidos	94
7.1.2	Clasificación de las dislipoproteinemias en niños	94
7.1.3	Manejo de las dislipoproteinemias en niños	95
7.2	Embarazo	98
7.2.1	Cambios en el metabolismo lipídico en el embarazo	98
7.2.2	Trastornos del metabolismo lipídico durante el embarazo	99
7.2.2.1	Hipertrigliceridemia	99
7.2.2.2	Hipercolesterolemia LDL	99
7.3	Alteración en la función renal	100
7.4	Pruebas de función hepática alterada	101



# 1. FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Los lípidos, al ser insolubles en agua, son transportados en la sangre junto con proteínas en forma de lipoproteínas. Se pueden distinguir algunas clases de lipoproteínas (tabla 1.1) que tienen varias funciones: composición proteica y lipídica, tamaños, densidades, vida media en plasma y significancia clínica. Las diferentes lipoproteínas se caracterizan por diversas cantidades de colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos, así como un patrón típico de apoproteínas.

## 1.1 Lipoproteínas normales

**Quilomicrones:** son lipoproteínas grandes, ricas en triglicéridos, que pueden ser detectadas hasta por diez horas en el plasma de personas saludables, luego de la ingesta oral de grasa. En pacientes con desordenes lipídicos (particularmente hipertrigliceridemia) este período puede ser considerablemente más largo.

**VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad):** son también lipoproteínas ricas en triglicéridos, las cuales son sintetizadas y secretadas por el hígado. Las VLDL son deslipidizadas en el plasma, dando lugar a la formación de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). En personas normolipémicas las IDL son detectables solo en muy bajas concentraciones, debido a que son muy rápidamente metabolizadas a lipoproteínas de baja densidad (LDL).

**LDL (lipoproteínas de baja densidad):** Las LDL transportan la mayor parte del colesterol y ésteres de colesterol en el plasma y son las lipoproteínas que más han sido asociadas con el desarrollo de aterosclerosis. Las LDL son los productos metabólicos finales de la cadena de deslipidación de las VLDL.

No obstante, las LDL y probablemente las IDL, pueden también ser secretadas directamente del hígado. Las LDL son heterogéneas y pueden subdividirse en varias subfracciones. Estas subfracciones de LDL tienen diferentes vidas medias en el plasma, composición y aterogenicidad. Especialmente las partículas de LDL pequeñas y densas son más aterogénicas que las LDL de densidad normal. Las LDL pequeñas y densas son típicas de la dislipoproteíemia asociada con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. Las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas porque no interactúan de forma apropiada con el receptor de LDL que está presente en todas las células del organismo (Es más probable que las LDL pequeñas sean removidas de la circulación por medio de los receptores “scavenger” de macrófagos inflamatorios). Varios estudios indican que la aterogenicidad de las LDL pequeñas se relaciona primordialmente con el número de partículas que contienen apo B 100.

A pesar de su importancia obvia, la cuantificación de las subfracciones de LDL no se realiza en la práctica clínica debido a la complejidad de la metodología.

**HDL (lipoproteína de alta densidad):** Las HDL son las lipoproteínas que intervienen en el transporte reverso de colesterol, desde los tejidos hacia el hígado para su eventual excreción. De forma similar a las LDL, las HDL pueden también dividirse en varias subfracciones. En contraste con las LDL, no está claro si las diferentes subfracciones de HDL difieren en su potencial ateroprotectivo. Las HDL son producidas en el hígado e intestino y capturan el colesterol esterificado y no esterificado de los tejidos periféricos. Las HDL interactúan cercanamente con las otras lipoproteínas para transferirles apoproteínas.

**Lipoproteína (a):** La lipoproteína (a) es una LDL con una apoproteína adicional (apo-a), la cual se encuentra unida por medio de un puente de disulfuro. La apolipoproteína (a) tiene una homología considerable con el plasminógeno. En una persona existe un número genéticamente determinado de dominios proteicos (entre 13 y 50) que origina el tamaño en el polimorfismo de la apolipoproteína (a), el cual es el predictor más importante de la concentración de Lp (a). Las formas más pequeñas de lipoproteína (a) (menos dominios) se asocian con mayores concentraciones de lipoproteína (a). El metabolismo de la lipoproteína (a) es desconocido. No obstante, las concentraciones elevadas de lipoproteína (a) están relacionadas con el desarrollo de aterosclerosis de forma causal.

Lipoproteína	Abreviación	Densidad g/ml	Componentes mayores	Origen	Función
Quilomicrones	QM	< 0,95	TG; Apo B 48	Intestino	Transporte de grasa dietética
Remanentes de quilomicrones	RQ	0,95-1,006	TG; Apo B 48	Intestino de QM	Transporte de grasa dietética
Lipoproteínas de muy baja densidad	VLDL	< 1,006	TG; Apo B 100; Apo E, Apo C	Hígado	Transporte de lípidos endógenos
Lipoproteínas de densidad intermedia	IDL	1,006-1,019	TG; CE; Apo B 100	De VLDL	Transporte de lípidos endógenos
Lipoproteínas de baja densidad	LDL	1,019-1,063	CE; Apo B 100	De IDL/VLDL directamente del hígado	Transporte de lípidos endógenos
Lipoproteínas de alta densidad	HDL	1,063-1,210	CE; Apo A	Hígado/Intestino	Transporte reverso de colesterol
Lipoproteína (a)	Lp (a)	1,080-1,100	CE; Apo B 100; apo (a)	Hígado	Desconocido

Tabla 1.1: Clases de lipoproteínas

## 1.2 Lipoproteínas anormales

Las hiperlipoproteinemias no solo se caracterizan por concentraciones elevadas de lipoproteínas, sino también por la presencia de lipoproteínas anormales. Las VLDL  $\beta$ , que caracterizan a la disbetalipoproteinemia (hiperlipoproteinemia tipo III), son lipoproteínas similares a las partículas remanentes, las cuales solo pueden ser detectadas en muy pequeñas cantidades en personas normolipémicas. Otras lipoproteínas anormales incluyen la **lipoproteína X** y la **lipoproteína Y**. Estas lipoproteínas son características de la enfermedad hepática colestásica y de la deficiencia de Lecitín Colesterol Acil Transferasa (LCAT). La lipoproteína X es solo detectable en la enfermedad hepática colestásica y consiste principalmente en colesterol libre, fosfolípidos y apo C, aunque esta “flota” en la fracción de LDL no contiene apolipoproteína B y probablemente no está involucrada en la aterosclerosis. La lipoproteína

Y es una partícula similar a la LDL, que contiene apo B y apo C, y que solo es detectada en la enfermedad hepática. En pacientes con enfermedad hepática colestásica es importante evaluar si una presunta LDL hipercolesterolemia se debe a una concentración incrementada de LDL o de lipoproteína X.

Las lipoproteínas anormales pueden también encontrarse en muchas formas de dislipoproteinemias secundarias. En pacientes con diabetes tipo 2, las lipoproteínas son típicamente glicadas y oxidadas. Esto resulta en un metabolismo alterado de estas lipoproteínas y, por lo tanto, es una causa importante de dislipoproteinemia diabética.

### 1.3 Apoproteínas, receptores y enzimas envueltas en el metabolismo de lipoproteínas

En la Tabla 1.2 se indica la composición proteica de las lipoproteínas, apoproteínas, y sus funciones. Las apoproteínas tienen funciones importantes en el metabolismo de las lipoproteínas. Así, las apoproteínas estabilizan las lipoproteínas, están involucradas en la secreción y catabolismo de lipoproteínas y sirven como cofactores de enzimas. Las funciones exactas de varias apoproteínas son desconocidas.

Un número importante de enzimas del plasma son importantes en el metabolismo de lipoproteínas. Estas enzimas se encuentran en la tabla 1.3. La lipoprotein lipasa (LPL), en presencia de la apoproteína C-II, hidroliza los triglicéridos de las lipoproteínas, La LPL se diferencia de la **lipasa hepática (LH)**, que también hidroliza triglicéridos, en ausencia de un cofactor. Las **fosfolipasas** y la **lipasa endotelial** son otras enzimas envueltas en el catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos y las HDL. La enzima **Lecitin colesterol-aciltransferasa (LCAT)** cataliza la esterificación del colesterol libre a ésteres de colesterol; este paso previene que el colesterol, una vez captado por las HDL, retorne a la célula y pueda ser llevado al hígado para su excreción. La **proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC)** media un intercambio de ésteres de colesterol por triglicéridos entre las HDL y las lipoproteínas ricas en triglicéridos; constituye de esta manera un elemento clave en el transporte reverso de colesterol, así como de las lipoproteínas que contienen apo B.

ESTE ES UN EXTRACTO DE LA PUBLICACIÓN

NÚMERO DE PÁGINAS LIMITADO