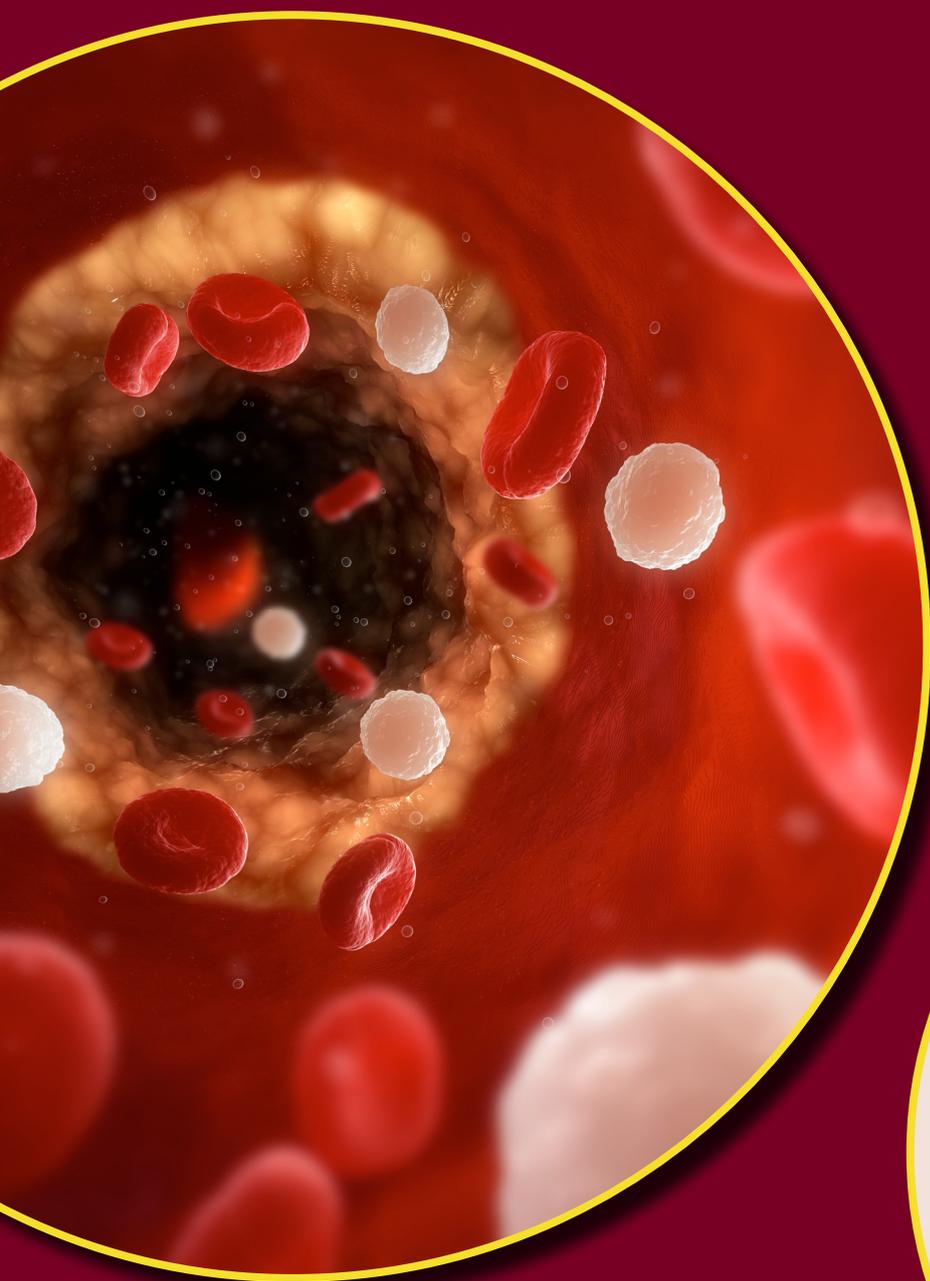


UPDATE EN DISLIPEMIA

Monografía: Nuevos métodos de diagnóstico in vitro para estudiar el metabolismo lipídico con RMN.

Autores: Luis Masana, Daiana Ibarretxe y Beatriz Candás.

Introducción a cargo del Dr. Xavier Pintó.



Con el aval de:



Rubió

ESTA SEPARATA FORMA PARTE DE LA SERIE:
ACTUALIZACIONES EN DISLIPEMIAS.
EDITOR: DR. XAVIER PINTÓ. UNIDAD DE LÍPIDOS
Y RIESGO VASCULAR. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE, BARCELONA.

Producción, diseño y edición:
Medical Media, scp
C/ Salut 20. 08960, Sant Just Desvern (Barcelona)

www.farmacosalud.com



Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares y autores, salvo la excepción prevista por la ley.

Xavier Pintó Sala

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Bellvitge.
CiberObn. Universidad de Barcelona. Fipec. Idibell.

Beatriz Candás Estébanez

Facultativa Especialista Bioquímica Clínica.
Área de Bioquímica Especial y Biología Molecular.
Laboratori Clínic. Hospital Universitari de Bellvitge.

Luis Masana, Daiana Ibarretxe

Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme.
Hospital Universitari Sant Joan. IISPV. CIBERDEM.
Universitat Rovira i Virgili. Reus

INTRODUCCIÓN

Xavier Pintó Sala

Un diagnóstico y tratamiento adecuados de las alteraciones del metabolismo lipídico es un aspecto clave en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Los principales recursos actuales para diagnosticar las dislipemias son la historia clínica, la exploración física y los métodos de laboratorio, y dentro de estos últimos el que se utiliza de forma más generalizada es el perfil lipídico convencional, que incluye las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos totales y el colesterol de las lipoproteínas de baja y alta densidad (c-LDL y c-HDL, respectivamente)¹.

El perfil lipídico es una herramienta de gran utilidad clínica y preventiva, ya que nos ha permitido profundizar en el estudio del metabolismo de los lípidos, más allá de la mera detección de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, por ejemplo al diferenciar las hipercolesterolemias por exceso de c-LDL, de las debidas a un exceso de c-HDL, las cuales tienen un muy distinto significado fisiopatológico y clínico, y también establecer el diagnóstico de la dislipemia aterogénica. Esta última consiste en un exceso de triglicéridos asociado a un déficit de c-HDL y a otras alteraciones que se asume coexisten, pero que no se determinan en el perfil lipídico convencional, entre ellas un predominio de las partículas LDL pequeñas y densas². De hecho, el perfil lipídico nos ofrece una aproximación indirecta del colesterol contenido en el conjunto de las partículas HDL, LDL y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, pero no de las características fisicoquímicas del amplio espectro de partículas lipoproteicas del plasma, ni de la distribución del colesterol y de los triglicéridos en las mismas.

Por ello, necesitamos herramientas que nos permitan conseguir una visión más directa y global de las partículas lipoproteicas del plasma, unas partículas que presentan una compleja dinámica que incluye la interacción y el intercambio de sus componentes entre ellas y con las células, lo que condiciona continuos cambios en su composición durante su tránsito por el torrente circulatorio³.

El estudio de las dislipemias ha experimentado grandes avances en las últimas décadas, tanto desde el área de sus bases genéticas, como de la identificación de los distintos enzimas y cofactores que intervienen en las rutas metabólicas del colesterol y de los triglicéridos, y también de la caracterización del amplio abanico de partículas lipoproteicas que circulan en el plasma sanguíneo. Es este último apartado en el que se centra la presente monografía.

Existen muchas razones por las que debemos avanzar en el estudio de las dislipemias, entre ellas el hecho de que en un porcentaje significativo de pacientes que sufren episodios isquémicos o una recurrencia de los mismos el perfil lipídico convencional no detecta alteraciones. En ellos se considera que existe un riesgo residual de enfermedad cardiovascular, el cual puede ser debido a la presencia de otros factores de riesgo no lipídicos, que no hayan sido detectados o adecuadamente controlados, y también a otras alteraciones lipídicas no identificadas mediante el perfil lipídico⁴.

En este último caso se habla de riesgo residual de origen lipídico. En él pueden intervenir otras alteraciones muy diversas de la estructura y función de las lipoproteínas plasmáticas, un área de conocimiento muy amplia en la cual el estudio del número y composición de las partículas lipoproteicas ha mostrado tener un papel predictivo del riesgo cardiovascular. Así, y a modo de ejemplo, mediante el estudio del metabolismo lipídico con distintos métodos adicionales a los del perfil lipídico convencional, se ha observado que los individuos con un exceso de partículas LDL tienen un mayor riesgo cardiovascular, aun presentando unas concentraciones de colesterol y de c-LDL dentro los valores de referencia, y este riesgo es aún mayor en los que muestran un predominio de partículas LDL más pequeñas y densas, en comparación con los que presentan un predominio de las partículas LDL más grandes y flotantes⁵. Así mismo, existen situaciones clínicas en las que el perfil lipídico convencional es aún menos preciso y no nos informa de

un amplio espectro de alteraciones lipoproteicas, como ocurre por ejemplo en la diabetes o las situaciones de resistencia a la insulina, las enfermedades inflamatorias crónicas o la insuficiencia renal⁶. Estas situaciones clínicas se asocian a un alto riesgo cardiovascular debido a distintos mecanismos fisiopatológicos, entre los cuales se incluyen las alteraciones de la estructura y función de las lipoproteínas, que no quedan reflejadas en el perfil lipídico convencional.

En el primer artículo de la presente monografía, la Dra. Candás describe los principales aspectos diagnósticos de las alteraciones del metabolismo lipídico, desde la perspectiva del laboratorio clínico, y la clasificación de los distintos fenotipos lipídicos y de las principales dislipemias, atendiendo a su origen primario o secundario.

Dentro de las primeras, hace referencia a sus correspondientes bases genéticas y destaca la necesidad del diagnóstico etiológico para poder realizar una adecuada actuación clínica y preventiva. También hace referencia a los métodos de laboratorio convencionales utilizados en el estudio de las dislipemias, para a continuación destacar la necesidad de utilizar otros métodos que nos aporten información adicional sobre las propiedades fisicoquímicas de las lipoproteínas. Dentro de estas últimas, presta especial atención a la medición del tamaño y número de partículas lipoproteicas en el plasma, y a los principales métodos empleados con este objetivo.

Finalmente se centra en el valor semiológico de la medición de dichas características y su utilidad en la predicción del riesgo cardiovascular.

En el segundo artículo de esta monografía, los Dres. Masana e Ibarretxe realizan una breve revisión del metabolismo lipídico y de las características de las lipoproteínas, para adentrarse a continuación en los parámetros lipídicos adicionales a los del perfil lipídico convencional de uso más habitual, incluyendo el colesterol No-HDL (c-No HDL), el colesterol de las partículas remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la apolipoproteína B (apoB).

Los autores ponen énfasis en que el conjunto de estos parámetros son medidas indirectas y parciales de una realidad metabólica mucho más amplia y compleja. Es decir, destacan las limitaciones de los métodos de laboratorio convencionales y el hecho de que no nos permiten conocer la verdadera distribución de las distintas partículas lipoproteicas en el plasma que, como se ha comentado, intercambian sus componentes entre ellas y también con las células, y sufren cambios constantes desde que se forman hasta que son retiradas de la circulación.

Por ello, destacan que son necesarias nuevas herramientas diagnósticas para obtener una información más completa y real del metabolismo lipídico en los distintos individuos y así predecir con mayor precisión el riesgo cardiovascular asociado a sus alteraciones. En este contexto, describen una nueva técnica para caracterizar las lipoproteínas basada en la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de difusión en 2D (**Liposcale**[®]) en el suero o el plasma sanguíneo. Esta técnica permite medir de forma directa el tamaño y número de partículas lipoproteicas, el contenido en colesterol y triglicéridos de cada clase principal de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL) y la concentración de partículas de las subclases grandes, mediana y pequeñas de cada una de las clases principales de lipoproteínas.

Los autores destacan que, para facilitar la interpretación de los datos, los resultados de **Liposcale**[®] se representan gráficamente para que sea más fácil distinguir la posición de los valores dentro del rango de normalidad o de alteración. En su artículo, Ibarretxe y Masana, describen algunos conceptos claves para la interpretación de los datos de la RMN de lipoproteínas, entre ellos el significado de algunas variaciones del tamaño y de la composición de las partículas lipoproteicas en cuanto a su contenido en colesterol y triglicéridos, y a su relación con el riesgo vascular. Mencionan también las situaciones clínicas en las que se puede obtener un mayor beneficio de la utilización de este método diagnóstico.

Estoy convencido que esta monografía aportará una información de utilidad práctica a los facultativos dedicados a los trastornos del metabolismo lipídico y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Si conseguimos abrir una nueva perspectiva del diagnóstico de las dislipemias y aportar los principales conceptos sobre las RMN de lipoproteínas habremos logrado nuestro objetivo.

REFERENCIAS

1. Pedro-Botet J, Rodríguez-Padial L, Brotons C, Esteban-Salán M, García-Lerín A, Pintó X, Leukuona I, Ordóñez-Llanos J. Homogeneización de los valores del perfil lipídico. *Clin Invest Arterioscler* 2018;30:36-48

2. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler* 2017;29:86-91.

3. Barter P. Lipoprotein metabolism and CKD: overview. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:243-6.

4. Hadjiphilippou S, Ray KK. Lipids and Lipoproteins in Risk Prediction. *Cardiol Clin* 2018;36:213-220.

5. Fernández-Cidón B, Padró-Miquel A, Alía-Ramos P, Castro-Castro MJ, Fanlo-Maresma M, Dot-Bach D, et al. Reference values assessment in a Mediterranean population for small dense low-density lipoprotein concentration isolated by an optimized precipitation method. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:201-207.

6. Bermúdez-López M, Arroyo D, Betriu À, Masana L, Fernández E, Valdivielso JM. New perspectives on CKD-induced dyslipidemia. *Expert Opin Ther Targets* 2017;21:967-976.

Avances en el estudio del metabolismo lipídico. ¿Dónde están los límites?

Beatriz Candás Estébanez

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del metabolismo lipídico tienen un impacto sanitario y sociológico muy relevante en la población general. Una de las razones es su elevada prevalencia y que contribuyen de una forma decisiva al desarrollo de la enfermedad vascular ateromatosa, una de las principales causas mundiales de morbimortalidad. De hecho, en Europa, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte¹. Además, la información sobre el colesterol difundida en los medios de comunicación, han hecho que los trastornos del metabolismo lipídico generen gran interés en la población general, provocando una sobrecarga en las demandas de información a los profesionales de la salud.

En los últimos años, han surgido nuevas técnicas de diagnóstico molecular que han permitido identificar genes clave en el metabolismo lipídico. Esto ha contribuido a una mejora en el diagnóstico de las dislipemias, su mejor conocimiento y manejo y ha sido clave para el desarrollo de nuevos fármacos hipolipemiantes. Uno de los ejemplos más recientes y que han adquirido especial relevancia es el tratamiento de los inhibidores de PCSK9, que han supuesto el comienzo de una nueva era en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Además, recientemente han adquirido especial relevancia aquellos análisis más completos de las lipoproteínas para evaluar el riesgo cardiovascular residual, el cual es de gran importancia en la enfermedad cardiovascular que aparece en los sujetos con concentraciones de colesterol de las LDL dentro de los intervalos de referencia.

Diagnóstico de las dislipemias y riesgo cardiovascular

Las alteraciones del metabolismo lipídico, conocidas como dislipemias, pueden cursar con concentraciones de lípidos plasmáticos alteradas, tanto por exceso, situación conocida como hiperlipidemia, como por defecto, situación conocida como hipolipidemia. Las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas están fuertemente

asociadas con el desarrollo del proceso aterosclerótico, tal y como se ha demostrado en numerosos estudios prospectivos, y avalan diversas guías clínicas que muestran que existe una relación causal entre dichas alteraciones y el desarrollo de enfermedad cardiovascular²⁻⁴.

Además, en los últimos años se ha demostrado que con la intervención en el control de dichas alteraciones se consigue disminuir la incidencia de episodios de origen isquémico, sobre todo en lo que respecta al control de la concentración plasmática de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁴⁻⁷.

Sin embargo, a pesar de esto, no todas las dislipemias son iguales, ni el riesgo cardiovascular al que predispone cada una de ellas es el mismo. El riesgo depende directamente del tipo de lipoproteína que esté alterada y de su concentración, lo cual hace necesario identificar el tipo de dislipemia para poder inferir el riesgo cardiovascular de cada individuo en particular²⁻⁴.

Tradicionalmente, los métodos de laboratorio existentes permitían diagnosticar las dislipemias según el fenotipo lipídico (clasificación Fredrickson-OMS)^{8,9}.

Hoy en día, aunque aún se emplea esta clasificación, se recurre más a la clasificación etiológica, que está basada en el origen genético o adquirido de la dislipemia². En los últimos años, las técnicas de secuenciación masiva han permitido identificar polimorfismos y mutaciones en genes responsables de las dislipemias. Por tanto, con la disponibilidad de estas nuevas técnicas es posible un diagnóstico de la dislipemia y, consecuentemente, el comienzo del diseño de nuevos tratamientos. Aún así, la nomenclatura correspondiente al fenotipo lipídico se sigue empleando en la actualidad, ya que sigue siendo de utilidad, y ambas son complementarias.

Según el fenotipo lipídico podemos clasificar las dislipemias en: hipercolesterolemias (exceso de la concentración plasmática de colesterol total (CT)),

hipertrigliceridemias (exceso de la concentración plasmática de triglicéridos (TG)), o dislipemias mixtas (exceso de CT y TG). A las dislipemias que se manifiestan tan sólo con un aumento de la concentración de CT plasmático reciben el nombre de hipercolesterolemias puras. Cuando hay concentraciones disminuidas de lípidos plasmáticos se denominan hipolipemias y la más frecuente es la hipocolesterolemia.

Por otro lado, y gracias a las nuevas técnicas moleculares, pueden clasificarse según su etiología en primarias (cuyo origen reside en causas genéticas), y secundarias, en las que en su origen predominan los factores ambientales, otras patologías o trastornos⁴⁻⁶.

En el diagnóstico etiológico de las dislipemias se trata de averiguar si el origen predominante es primario o secundario, teniendo en cuenta que, en la mayoría de ellas, la alteración lipídica es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. El diagnóstico de las dislipemias secundarias es de gran relevancia clínica ya que pueden ser la manifestación de una enfermedad subyacente⁴⁻⁶.

Orientar el tipo de dislipemia a partir del perfil lipídico básico es esencial y debería realizarse en cualquier centro de prevención primaria. Una vez orientada la dislipemia, puede ser conveniente ampliar el estudio en un centro que disponga de los medios necesarios que permitan realizar un estudio más avanzado de las alteraciones genéticas probables según el perfil básico y la clínica del paciente, o bien mediante un análisis de lipoproteínas, recientemente disponible.

Hoy en día, las nuevas técnicas moleculares y de análisis de lipoproteínas, permiten llegar a un nivel de diagnóstico más profundo que permite caracterizar mejor el riesgo de los individuos en base a sus alteraciones genéticas y estilo de vida.

Diagnóstico actual de las dislipemias

Actualmente, se tiende a realizar una clasificación etiológica, mediante la que podemos clasificar las dislipemias en primarias, si en cuyo origen predominan las causas genéticas, o secundarias, en las que predominan los factores ambientales u otros trastornos. En el diagnóstico etiológico el objetivo es identificar si el origen es primario o secundario, teniendo en cuenta que en la mayoría de ellas la alteración de los lípidos es una interacción de factores genéticos con ambientales⁴.

Dislipemias primarias

Se ha descrito que afectan entre un 5-10% de la población general¹⁰. La mayoría son de origen poligéni-

co, es decir, que existen numerosas variantes genéticas (SNPs) que al asociarse causan la dislipemia. Las diferencias interindividuales se deben a la exposición a determinados factores dietéticos o ambientales que marcan la diferencia en la expresión de la dislipemia a igualdad de susceptibilidad genética. Dentro de ellas podemos destacar: la hipercolesterolemia poligénica, la hiperlipidemia familiar combinada y la hipertrigliceridemia poligénica. También existen dislipemias causadas por mutaciones en un solo gen, las denominadas monogénicas y que exhiben un patrón de herencia mendeliana de tipo autosómico dominante, codominante o autosómico recesivo. Dentro de ellas podemos destacar las hipercolesterolemias monogénicas, las hiperlipidemias mixtas monogénicas, las hipertrigliceridemias monogénicas, las hipolipidemias primarias, y las hipertrigliceridemias primarias.

A continuación, se muestran tres tablas donde se resume la clasificación etiológica de las dislipemias actualizada con las últimas consideraciones publicadas recientemente para las dislipemias primarias^{6,11,12}.

En la **TABLA 1** se puede ver, el tipo de dislipemia primaria, el gen o genes responsables, el fenotipo lipídico y las manifestaciones clínicas de las hiperlipidemias.

En la **TABLA 2** se puede ver el tipo de dislipemia primaria, el gen o genes responsables, el fenotipo lipídico y las manifestaciones clínicas de las hipolipidemias.

Finalmente, en la **TABLA 3**, se pueden ver las dislipemias primarias de origen poligénico. Tal y como se puede observar, la contribución al riesgo cardiovascular en es similar al de una dislipemia primaria monogénica.

TABLA 1

DISLIPEMIAS PRIMARIAS	GEN/GENES	FENOTIPO	RCV	RASGOS
MONOGÉNICAS				
HIPERCOLESTEROLEMIAS				
Hipercolesterolemia familiar	LDLR	(HC) (IIa)	ECV +++	Xantomas Xantelasmas Arco corneal ECV precoz
Apo B-100 defectuosa familiar	APOB	(HC) (IIa)	ECV +++	
Hipercolesterolemia asociada a PCSK9	PCSK9	(HC) (IIa)	ECV +++	-
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	LDLRAP1	(HC) (IIa)	ECV +++	-
Hiperlipoproteinemia (A)	Lpa	(HC) (IIa)	ECV +++	-
Hipercolesterolemia asociada a sistosterolemia	ABCG5 y ABCG8	(HC) (IIa)	ECV +++	Xantomas Arco corneal ECV precoz
Deficiencia de colesterol -7-alfahidroxilasa	CYP7A1	(HC) (IIa)	ECV +++	-
Hiperalfalipoproteinemia-déficit CEPT	CEPT	(HC) (IIa)	-	-
HIPERLIPEMIAS MIXTAS				
Disbetalipoproteinemia familiar	APOE	(HC y HTG) (IIa, IIB IV)	ECV +++	Xantomas palmares Xantomas eruptivos
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal A	LIPA	(HC y HTG)	ECV ++	Xantomas tuboeruptivos xantelasmas
HIPOTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR				
Déficit de APOCIII	LPL	QM, HTG	Pancreatitis ++	Pancreatitis Xantomas tuberosos
Mutaciones de ANGLTL3 y ANGPTL4	APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1	HTG, QM	Pancreatitis +++	Xantomas eruptivos Lipemia retinalis

Clasificación etiológica de las dislipemias. Hiperlipemias monogénicas. HC: hipercolesterolemia, TG: hipertrigliceridemia, QM; hiperquilomicronemia, ECV: enfermedad cardiovascular. Entre paréntesis muestran los fenotipos clásicos establecidos por Fredrickson. DLP: Dislipemia, ECV: enfermedad cardiovascular.

Original del autor.

TABLA 2

DISLIPEMIAS PRIMARIAS (continuación)	GEN/GENES	FENOTIPO	RCV	RASGOS
MONOGÉNICAS				
HIPERCOLESTEROLEMIAS				
Hipoalfalipoproteinemia familiar	APOA	HL disminuido	ECV +++	ECV precoz
Deficiencia familiar de HDL y enfermedad de Tangier	ABCA1	HDL disminuido, LDL disminuido, TG elevado	-	Organomegalia
Deficiencia de lecitina colesterol acil transferasa (LCAT)	LCAT	HDL bajas, LDL normales, altas de TG	-	-
Déficits primarios de ApoB: abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia	APOB	Hipocolesterolemia Hipotrigliceridemia	-	
HIPOTRIGLICERIDEMIAS				
Déficit de APOCIII	APOCIII	TG disminuido	Disminución RCV	-
Mutaciones de ANGPTL3 y ANGPTL4	ANGPTL3 y ANGPTL4	Hipotrigliceridemia	-	-

Original del autor.

TABLA 3

DISLIPEMIAS PRIMARIAS	GEN/GENES	FENOTIPO	RCV	RASGOS
POLIGÉNICAS				
HIPERCOLESTEROLEMIAS				
Hipercolesterolemia poligénica	Múltiples genes herencia familiares primer grado <10%	(HC) IIa	ECV +++	-
Hiperlipemia familiar combinada	Múltiples genes, incremento síntesis ApoB	ApoB elevada, VLDL pequeñas, HDL disminuido	ECV +++	Cardiopatía isquémica familiar
HIPERTRIGLICERIDEMIAS				
Hipertrigliceridemia	GWAS, APOCII, APOAV, APOAIV	TG elevadas, HDL disminuido, asociación con apoB baja	ECV ++	50% familiares primer grado Tg similares HIPERQM si factores estresantes

Original del autor.

Dislipemias secundarias

Son aquellas que se deben a trastornos ambientales, malos hábitos dietéticos o a la presencia de otra enfermedad^{4,7}. Identificarlas es muy importante ya que, si se identifica y se trata, la causa subyacente puede corregirse. Las causas principales de las dislipemias secundarias son las siguientes: el hipotiroidismo y el síndrome nefrótico, que pueden causar un fenotipo de hipercolesterolemia IIa; la diabetes mellitus tipo 2 que da lugar a un fenotipo de hiperlipidemia mixta, la diabetes, obesidad y alcoholismo, que proporciona un fenotipo de hipertrigliceridemia I, IV y V; y también la obesidad, sedentarismo, diabetes y tabaquismo, que proporcionan un fenotipo de hipoalfalipoproteinemia.

Estudio avanzado de las lipoproteínas: dislipemias y enfermedad residual

Tal y como se ha comentado en la introducción, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en el mundo a pesar de los avances en investigación y las estrategias de prevención implantadas. La medición de la concentración de las lipoproteínas es necesaria para establecer los diagnósticos de las dislipemias.

Actualmente, forman parte del perfil lipídico las concentraciones de colesterol, colesterol de las partículas LDL, colesterol de las partículas HDL y triglicéridos. La medición de estas concentraciones se suele llevar a cabo mediante analizadores automatizados que incorporan procedimientos con unas buenas características metodológicas necesarias para cumplir con las especificaciones

de calidad actuales, que recomiendan las guías clínicas y que deben validarse en laboratorios con pruebas acreditadas por la normal ISO:15189 de los laboratorios clínicos.

Sin embargo, el mencionado perfil lipídico no permite detectar todas las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas causantes de ECV; de hecho, es frecuente observar individuos con un perfil lipídico de características "normales", y que aun así han presentado una enfermedad cardiovascular.

Es por ello, que hoy en día se está investigando si algunas propiedades fisicoquímicas de las lipoproteínas tienen efecto sobre el riesgo cardiovascular y su posible implicación como factores de riesgo independientes.

El estudio de estos factores de riesgo no convencionales puede ser útil para comprender las causas del riesgo residual, explicar el fenómeno de la arteriosclerosis y si se confirma su implicación en la enfermedad cardiovascular, comenzar estrategias para su control.

Se conocen cinco lipoproteínas diferentes, los quilomicrones (QM), únicamente presentes en estados post-absortivos o post-prandiales, y las presentes en un estado de ayuno normal y que se clasifican según la densidad que presentan: de muy baja densidad o VLDL (very low-density lipoprotein), de densidad intermedia o IDL (intermediate-density lipoprotein), de baja densidad o LDL (low-density lipoprotein) y de alta densidad o HDL (high-density lipoprotein). Ver FIGURA 1.

FIGURA 1.

Clasificación de las lipoproteínas según su diámetro.



Mallol, R et al²³.

Durante muchos años se ha centrado la atención en el estudio del colesterol de las LDL y las HDL¹³, pero sigue habiendo un número muy significativo, aproximadamente un 40 %, de los infartos de miocardio en individuos con las concentraciones de las magnitudes del perfil lipídico correspondientes por debajo de los límites establecidos para el riesgo cardiovascular^{14,15}.

Es interesante determinar el papel que pueden desempeñar otras lipoproteínas que no se determinan en los laboratorios de manera automatizada, como por ejemplo el colesterol de las LDL pequeñas y densas (sdLDL: small dense LDL). El método de referencia hasta el momento emplea una etapa de centrifugación, que es muy costosa y poco asequible para los laboratorios clínicos, por su coste y largos tiempos de análisis. Por ello, han surgido en los últimos años trabajos que han desarrollado otros métodos para separar las sdLDL y cuantificar el colesterol de las mismas. Hirano y colaboradores, desarrollaron un método fácilmente adaptable a casi cualquier laboratorio clínico y que proporciona resultados intercambiables con la ultracentrifugación que parece que podría emplearse en la rutina clínica¹⁶.

De hecho, nuestro grupo de trabajo ha adaptado este método a nuestro laboratorio, ha analizado población sana y establecido valores de referencia¹⁷. Además, están en marcha estudios para la comparación del valor semiológico de esta magnitud y las características obtenidas por RMN. En un primer trabajo de nuestro grupo (datos remitidos para su publicación) ya se ha comprobado que existe una relación inversa entre la concentración de colesterol y el diámetro.

Las lipoproteínas y sus apolipoproteínas pueden sufrir alteraciones que afecten a su estructura, funcionalidad, composición y concentración plasmática. Estos cambios se pueden traducir en un cambio de afinidad por sus receptores, afectando al tiempo que permanecen en circulación y pudiendo sufrir modificaciones que aumenten su acumulación en la pared arterial y desencadenen una respuesta inmune mayor. Todas estas modificaciones hacen que aumente su aterogenicidad, y que promuevan la arteriosclerosis y las complicaciones derivadas de la misma¹⁸.

Todos estos procesos justifican la exploración de las propiedades fisicoquímicas de las lipoproteínas como pueden ser el diámetro y número de partículas, la carga eléctrica, el contenido de las distintas glicofomas de Apo CIII o la cantidad de lipopolisacáridos unido a las lipoproteínas, para intentar darle explicación al riesgo residual.

El estudio de la carga eléctrica es interesante debido a

las interacciones electrostáticas que tienen lugar entre las diferentes moléculas que intervienen en el metabolismo lipídico y en el desarrollo de la arteriosclerosis. En cuanto a las glicofomas de Apo CIII, se intuye que se asocian con la concentración plasmática de triglicéridos en diferentes individuos. Finalmente, la aterogenicidad que confiere el LPS a las lipoproteínas, no está del todo clara, pero sí existe cierta relación entre ellos.

De todas estas propiedades, la que tiene mayor evidencia científica es el diámetro y número de partículas¹⁹⁻²³.

Valor semiológico del diámetro y número de partículas

La técnica de la RMN se desarrolló en 1992 y a lo largo de los años han ido surgiendo trabajos que han demostrado que es de gran ayuda para ampliar el espectro de factores de riesgo cardiovascular en poblaciones específicas¹⁹. Hoy en día está disponible la nueva versión de la técnica denominada **Liposcale**[®]: espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de difusión en 2D²³, que posee ventajas respecto a la anterior: mayor precisión del diámetro de las partículas y capacidad para determinar el contenido de colesterol y TG en cada una de las lipoproteínas (VLDL, IDL, LDL y HDL). Además, tiene una alta sensibilidad, la manipulación de las muestras es fácil y mínima, y la obtención de los resultados es más rápida. Sin embargo, una limitación es que no puede realizarse el aislamiento de las lipoproteínas sino que son medidas directas.

Esta técnica consiste en la deconvolución matemática de las diversas señales de resonancia dada por los grupos metilos del núcleo lipídico de las lipoproteínas¹⁹; las partículas pequeñas resuenan a bajas frecuencias. El test **Liposcale**[®] permite obtener 9 subclases de lipoproteínas: VLDL, LDL y HDL grandes, medianas y pequeñas además también se obtiene el diámetro medio de las VLDL, LDL y HDL, el contenido en colesterol y TG de éstas y de la IDL y el nº de partículas totales de cada lipoproteína (VLDL-P, LDL-P HDL-P)²³.

Debido a las características propias de la técnica, se determinan el diámetro y el nº de partículas de las IDL, con lo que quedarán incluidas dentro de las LDL, concretamente de las LDL grandes. El volumen requerido de la muestra es de 300 µl de plasma.

Existen estudios recientes que relacionan un mayor número de partículas LDL y menor diámetro con una mayor filtración de lipoproteínas en las arterias²⁰⁻²³. La determinación del diámetro y el número de las lipoproteínas se determina mediante RMN (Resonancia Magnética Nuclear), que es una técnica que se puede implantar en los laboratorios clínicos y en los que no se necesita

un cambio en instalaciones o compra de maquinaria. El espectrómetro de resonancia magnética nuclear es una máquina muy sofisticada y que precisa de condiciones especiales, con lo que es la muestra de suero o plasma la que se traslada al espectrómetro. Cada vez es mayor el interés por obtener esta información para caracterizar el riesgo residual de pacientes que han tenido eventos cardiovasculares con unos resultados del perfil lipídico dentro de los valores de referencia.

Se han descrito situaciones en las que el colesterol de las lipoproteínas LDL no es buen predictor del riesgo cardiovascular. Obtener el perfil lipoproteico mediante resonancia magnética nuclear (RMN), en este tipo de pacientes, puede ayudar a predecir el riesgo de ECV²⁴⁻²⁹.

La información aportada en el perfil obtenido por resonancia incluye fundamentalmente el diámetro de las lipoproteínas y su número.

A continuación, se comentará el valor semiológico de las características determinadas por RMN, el diámetro y el número de partículas, ya que se ha probado que existe evidencia científica de su relación con la aterosclerosis y explicación del riesgo residual

Evidencias de la utilidad de conocer el diámetro de las lipoproteínas

Se cree que el diámetro de las lipoproteínas es un factor fundamental que condiciona su potencial aterogénico. Existen estudios que demuestran que es más probable que se retengan las lipoproteínas más pequeñas en el endotelio²⁵⁻²⁹, y que por tanto existe un efecto directo entre el diámetro y la aterosclerosis. Existe una excepción, las VLDL que cuanto mayor es su diámetro, son más aterogénicas, ya que su metabolismo genera sdLDL y son éstas las que presentan dicho efecto aterogénico directo.

En cuanto a la distribución por sexos, se han observado distribuciones de lipoproteínas distintas en hombres y mujeres sanos, presentando las mujeres HDL y LDL más grandes que los hombres^{30,31}. Es decir, que las mujeres tienen un perfil más beneficioso.

La mayoría de los estudios relacionan las LDL pequeñas con un mayor poder aterogénico, aunque hay otros en los que no se observa esta relación.

También hay evidencias de que en algunos casos las LDL grandes tienen un papel aterogénico²⁶; por ejemplo, en algunos pacientes con enfermedad coronaria predomina la LDL grande frente a otras subclases³². Por otro lado, en hombres sanos se ha observado que la LDL grande es un determinante independiente del grosor

de las capas íntima-media de la arteria carótida (cIMT)³³ y en el estudio MESA³⁴, se correlaciona con la cIMT de igual forma que las LDL pequeñas, aunque las pequeñas son más aterogénicas. Es decir, que aún los resultados son controvertidos. Estas diferencias pueden explicarse cuando la concentración de TG es baja, entonces la LDL grande podría predecir la enfermedad coronaria³⁵.

Las HDL pequeñas presentes en la dislipemia aterogénica, entidad caracterizada por obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y HDL disminuido, muestran modificaciones cualitativas respecto a las grandes, y se ha postulado que pueden perder sus propiedades antiaterogénicas, que afecta al transporte reverso del colesterol, a su efecto antioxidante y antiinflamatorio, que las hace disfuncionales³⁶. En cuanto a la consideración del diámetro de las HDL como factor predictivo de la ECV, aún es controvertido^{37,38-40}. Por un lado, existen trabajos que asocian, de forma independiente al cHDL y a las HDL pequeñas con ECV y mayor grosor de la cIMT y a las grandes con una mayor capacidad protectora⁴¹⁻⁴⁴. También se ha descrito una asociación positiva de las HDL pequeñas con factores inhibidores de la arteriosclerosis^{45,46}; en cambio, otros no discriminan según el diámetro las partículas aterogénicas y las antiaterogénicas.

Evidencias de la utilidad de conocer el número de partículas de las lipoproteínas

El número de partículas lipoproteicas es una propiedad relacionada con el riesgo de ECV, y también con el diámetro, comentado anteriormente. Consiste en determinar el número de partículas mediante RMN o cuantificando la Apo B en el caso de las LDL, ya que, en una partícula de LDL sólo hay una molécula de Apo B.

Algunos estudios han mostrado que la Apo B es un marcador de riesgo cardiovascular más potente que el cLDL y el c-No HDL⁴¹. Además, hay estudios en los que no se ha observado la capacidad aterogénica de las LDL pequeñas, pero se describe el número de partículas totales como mejor predictor de riesgo cardiovascular, tanto de LDL-P⁴²⁻⁴⁶ o de HDL-P⁴¹; de hecho, hay casos en los que un porcentaje superior al 65% de las diferencias interindividuales del riesgo cardiovascular son debidas al número de partículas y no al diámetro.

En un análisis del Quebec Cardiovascular Study realizado en 2003, se introdujo el concepto de análisis de discordancia en un análisis que comparaba factores de riesgo. Este análisis de discordancia se puede aplicar en casos en los que una gran concentración de colesterol asociado a las LDL no corresponde con un alto número de LDL-P, y viceversa, lo que indica que puede haber riesgo de ECV debido a las LDL-P pequeñas que queda

enmascarado bajo una aparente baja concentración de colesterol de las LDL⁴⁷.

Por último, más recientemente, en julio del 2018 se publicó un artículo en *Circulation* especialmente interesante⁴⁸. Este trabajo incluyó una cohorte de 27.888 mujeres incluidas de manera prospectiva sin enfermedad cardiovascular y se controlaron durante 15 años. La conclusión del estudio tras el análisis del perfil lipídico tradicional y mediante RMN para determinar la concentración de número de LDL, fue que la concentración de LDL no era suficiente para explicar el desarrollo de enfermedad cardiovascular periférica.

Sin embargo, se encontró una asociación significativa entre las medidas derivadas mediante el análisis por RMN relacionadas con el número de partículas de LDL y el desarrollo de enfermedad arterial periférica. Otras características de la dislipidemia aterogénica, incluyendo elevaciones en el colesterol total: HDL-C, elevaciones en lipoproteínas ricas en triglicéridos y las medidas de HDL derivadas de la RMN, fueron determinantes de riesgo significativos.

Estos datos ayudan a aclarar las inconsistencias previas y pueden dilucidar una firma de lipoproteínas única para enfermedad arterial periférica en comparación en comparación con enfermedad cardiovascular y cerebral.

CONCLUSIONES

- En la medida de lo posible es necesario realizar el diagnóstico etiológico de las dislipemias para realizar su correcto abordaje y tratamiento.
- Teniendo en cuenta los medios disponibles de cada laboratorio, ante la sospecha de una dislipemia primaria debe realizarse el estudio específico de la misma para poder calcular el riesgo asociado de enfermedad cardiovascular y orientar el tratamiento más adecuado.
- En los últimos años, ha quedado patente la utilidad de conocer la presencia de lipoproteínas pequeñas y densas, especialmente en sujetos con dislipemia aterogénica.
- El estudio del número y tamaño de las lipoproteínas, especialmente de las LDL, aporta información adicional a la del perfil lipídico convencional en la predicción del riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%94standardised_death_rate_2014_\(per_100_000_inhabitants\)_YB17.png](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%94standardised_death_rate_2014_(per_100_000_inhabitants)_YB17.png)
2. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. executive summary of the third report of the national cholesterol education program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–249
3. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care* 2013; 40(1):195–211
4. Adhyaru BB and Jacobson TA. New cholesterol guidelines for the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a comparison of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines with the 2014 National Lipid Association recommendations for patient centered management of dyslipidemia. *Cardiol Clin*. 2015; 33(2):181–96
5. Vaucher J, Marques-Vidal P, Preisig M, Waeber G and Vollenweider P. Population and economic impact of the 2013 ACC/AHA guidelines compared with European guidelines to prevent cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35:958–9
6. Ray KK, Kastelein JJP, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw K-T, Ballantyne CM et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014; 35:960–8
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z and Verschuren M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012; 33:1635–701.
8. Herbert PN, Assman G, Gotto AM Jr and Fredrickson DS. Familial lipoprotein deficiency: abetalipoproteinemia, hypobetalipoproteinemia and Tangier disease. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds): *the Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1893:594
9. Fredrickson DS and Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*; 1965: 31: 321–7
10. S. de Abajo Olea. Epidemiología, definición, clasificación, destajaje y diagnóstico de las dislipemias SEMERGEN. 2009;35 Supl 3:3–9
11. Johansen CT and Hegele RA. Allelic and phenotypic spectrum of plasma triglycerides. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821:833–42;
12. Johansen CT, Kathiresan S and Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J lipid Res*. 2011; 52:189–206.
13. Ray K, Landmesser U, MLeiter LA, Kallend D, Dujfour R, Karakas M et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol *N Engl J Med* 2017; 376:1430–40
14. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373–84.
15. Ambegaonkar B, Bash L, Chirovsky D, Jameson K, Grant S, Nocea G et al. Attainment of normal lipid levels among high cardiovascular risk patients: pooled analysis of observational studies from the United Kingdom, Sweden, Spain and Canada. *Eur J Intern Med*. 2013; 24:656–63
16. Hirano T, Ito Y, Saegusa H and Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res*. 2003;44(11):2193–201
17. Fernández-Cidón B, Padró-Miquel A, Alía-Ramos P, Castro-Castro MJ, Fanlo-Maresma M, Dot-Bach D, et al. Reference values assessment in a Mediterranean population for small dense low-density lipoprotein concentration isolated by an optimized precipitation method. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 6:13:201–7
18. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(12): 1695–727
19. Jeyarajah E, Cromwell W and Otvos J. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab Med*. 2006; 26:847–70.
20. Otvos J, Mora S, Shalaurava I, Greenland P, Mackey R and Goff D. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011; 5:105–13.
21. Shiffman D, Louie JZ, Caulfield MP, Nilsson PM, Devlin JJ, Melander O. LDL subfractions are associated with incident cardiovascular disease in the Malmö Prevention Project Study. *Atherosclerosis*. 2017; 263:287–92
22. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation*. 2014;129(5):553–61
23. Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *J Lipid Res*. 2015 Mar;56(3):737–46.
24. Parra S, Vives G and Ferré R. Complement system and small HDL particles are associated with subclinical atherosclerosis in SLE patients. *Atherosclerosis*. 2012; 225:224–30.
25. González M, Ribalta J, Vives G, Iftimie S, Ferre R, Plana N et al. Nuclear Magnetic Resonance Lipoprotein Subclasses and the APOE Genotype Influence Carotid Atherosclerosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2010; 37:2259–67.
26. Festa A, Williams K, Hanley A, Otvos J, Goff D, Wagenknecht L et al. Nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities in pre-diabetic subjects in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005; 111:3465–72.
27. Mora S, Otvos J, Rosenson R, Pradhan A, Buring J and Ridker P. Lipoprotein particle size and concentration by nuclear magnetic resonance and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2010; 59:1153–60.
28. Mora S, Otvos J, Rifai N, Rosenson R, Buring J and Ridker P. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2009; 119:931–9.
29. Austin M, Breslow J, Hennekens C, Buring J, Willett W and Krauss R. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988; 260:1917–21
30. Johnson J, Slentz C, Duscha B, Samsa G, McCartney J and Houmard J. Gender and racial differences in lipoprotein subclass distributions: the STRRIDE study. *Atherosclerosis*. 2004; 176:371–7.
31. Nikkilä M, Pitkääjärvi T, Koivula T, Solakivi T, Lehtimäki T and Laippala P. Women have a larger and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men. *Atherosclerosis*. 1996; 119:181–90.
32. Campos H, Roederer G, Lussier-Cacan S, Davignon J and Krauss R. Predominance of large LDL and reduced HDL2 cholesterol in normolipidemic men with coronary artery disease. *Arter Thromb Vasc Biol*. 1995; 15:1043–8
33. Masulli M, Patti L, Riccardi G, Vaccaro O, Annuzzi G and Ebbeson S. Relation among lipoprotein subfractions and carotid atherosclerosis in Alaskan Eskimos (from the GOCADAN Study). *Am J Cardiol*. 2009; 104:1516–21.
34. Mora S, Szklo M, Otvos J, Greenland P, Psaty B and Goff D. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arteriosclerosis*. 2007; 19:211–7.
35. Berneis K and Krauss R. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002; 43:1363–79.
36. Kontush A and Chapman M. Antiatherogenic small, dense HDL: guardian angel of the arterial wall? *Nat Clin Pr Cardiovasc Med*. 2006; 3:144–53.
37. Watanabe H, Söderlund S, Soro-Paavonen A, Hiukka A, Leinonen E and Alagona C. Decreased high-density lipoprotein (HDL) particle size, prebeta-, and large HDL subspecies concentration in Finnish low-HDL families: relationship with intima-media thickness. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:897–902.
38. Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, Jelic-Ivanovic Z, Bogavac-Stanojevic N and Gulan B. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: Prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis*. 2010; 210:548–54.
39. Syväne M, Nieminen M, Frick M, Kauma H, Majahalme S and Virtanen V. Associations between lipoproteins and the progression of coronary and vein-graft atherosclerosis in a controlled trial with gemfibrozil in men with low baseline levels of HDL cholesterol. *Circulation*. 1998; 98:1993–9.
40. Asztalos B, Collins D, Horvath K, Bloomfield H, Robins S and Schaefer E. Relation of gemfibrozil treatment and high-density lipoprotein subpopulation profile with cardiovascular events in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Metabolism*. 2008; 57:77–83
41. Yu S, Yamell J, Sweetnam P and Bolton C. High density lipoprotein subfractions and the risk of coronary heart disease: 9-years follow-up in the Caerphilly Study. *Atherosclerosis*. 2003; 166:331–8.
42. Miller N. Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 1987; 113:589–97.
43. Drexel H, Amann F, Rentsch K, Neuenschwander C, Luethy A and Khan S. Relation of the level of high-density lipoprotein subfractions to the presence and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992; 70:436–40
44. Mueller O, Chang E, Deng D, Franz T, Jing D and Kincaid R. PROCAM Study: risk prediction for myocardial infarction using microfluidic high-density lipoprotein (HDL) subfractionation is independent of HDL cholesterol. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46:490–8
45. Asztalos B, Cupples A, Demissie S, Horvath K, Cox C and Batista M. High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:2181–7
46. Johansson J, Carlson L, Landou C and Hamsten A. High density lipoproteins and coronary atherosclerosis. A strong inverse relation with the largest particles is confined to normotriglyceridemic patients. *Arter Thromb*. 1991; 11(174–182).
47. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation*. 2014;129(5):553–61
48. Aday AW, Lawler PR, Cook NR, Ridker PM, Mora S and Pradhan AD. Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence - Prospective Data from the Women's Health Study. *Circulation*. 2018. 10.1161

Estudio del metabolismo lipoproteico mediante resonancia nuclear magnética. El test Liposcale®, ampliando los horizontes del estudio clínico de las dislipemias.

Luis Masana, Daiana Ibarretxe

Metabolismo lipoproteico. Un complejo entramado cuya alteración causa enfermedades cardiovasculares.

Los lípidos, por definición, son sustancias hidrófobas, por ello para ser transportadas por el plasma deben organizarse en partículas que permitan dicha solubilidad en el medio acuoso. Las lipoproteínas son las estructuras encargadas del transporte de la mayor parte de moléculas lipídicas por el plasma que constituyen el 75% de todas las moléculas que circulan por el mismo. El intestino y el hígado secretan al torrente circulatorio lipoproteínas ricas en triglicéridos; quilomicrones o VLDL en el caso del hígado. Las partículas ricas en triglicéridos aportan estos lípidos a los tejidos periféricos para producción o reserva energética.

En este proceso sufren la acción de diversas lipasas, fundamentalmente lipoproteína lipasa, que las va deslipidando de forma secuencial de manera que se transforman en partículas cada vez con menor tamaño y menos cantidad de triglicéridos, y que de forma arbitraria denominamos remanentes de VLDL, IDL y LDL en base a su diferente densidad que obviamente aumenta al disminuir su tamaño y contenido en ácidos grasos. Las partículas finales de este proceso son las denominadas LDL, que contienen escasa cantidad de triglicéridos siendo el colesterol su lípido fundamental.

El 80% de las LDL son eliminadas del plasma por una vía metabólica dependiente de receptores específicos que reconocen la apo B, pero hasta un 20% infiltran la pared vascular por vías no reguladas metabólicamente pudiendo ser retenidas en la zona subendotelial y modificadas, depositando su contenido en colesterol en la capa íntima vascular que dará inicio a la reacción inflamatoria que propicia el desarrollo de la arteriosclerosis y sus consecuencias clínicas¹.

Todas las lipoproteínas con un diámetro inferior a 70 nm pueden infiltrar la íntima arterial, esto incluye LDL, IDL, remanentes de VLDL y VLDL pequeñas y medianas². Si bien es cierto que las LDL son las mayormente retenidas, en ciertas condiciones en las que los mecanismos de lipólisis están alterados como en la diabetes, la obesidad o el síndrome metabólico, aumenta la concentración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, también cargadas de colesterol, contribuyendo de forma importante al depósito de colesterol en la pared vascular.

Además, en esta situación de dificultad en el aclaramiento plasmático de partículas ricas en triglicéridos, se acentúan mecanismos de intercambio de lípidos entre lipoproteínas. Las ricas en triglicéridos ceden éstos a las LDL a cambio de colesterol.

El resultado es la producción de unas partículas de LDL empobrecidas en colesterol y por tanto más pequeñas. Para transportar la misma cantidad de colesterol, en esta situación el organismo va a requerir más partículas LDL pequeñas. Esta situación es altamente proaterógena porque son más las partículas que se ofrecen al endotelio vascular³. (Figura 1).

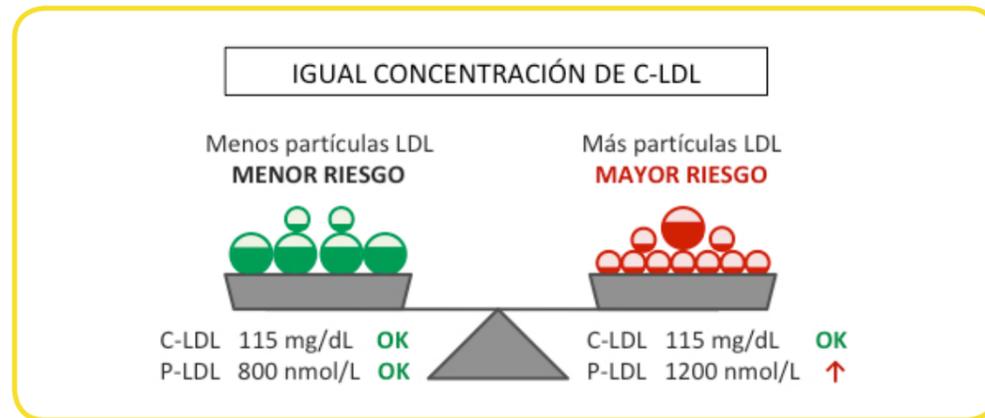
¡Curiosamente, el abordaje clínico actual de estas complejas anomalías metabólicas se reduce a la medición de un parámetro, el colesterol plasmático!

Lipoproteínas. Más allá de las concentraciones de colesterol

En el metabolismo lipídico hay implicadas cientos de proteínas (apoproteínas, enzimas, receptores), cientos

FIGURA 1.

Patrones de distribución de partículas LDL per a una misma concentración de c-LDL.



Adaptada de Otvos et al¹³.

de moléculas lipídicas y cientos de genes reguladores. El organismo vela por la exquisita regulación de estas vías metabólicas. Pequeños desajustes implican infiltración de colesterol en la pared arterial y producción de arteriosclerosis y sus consecuencias, cardiopatía isquémica, ictus isquémico o enfermedad vascular periférica³.

Como hemos mencionado, nuestra capacidad de abordaje de estas alteraciones se ciñe a unos cuantos parámetros lipídicos. El colesterol total, los triglicéridos y el colesterol de HDL que nos permite calcular el LDL son nuestras herramientas para evaluar el estado del metabolismo más importante de nuestro organismo. Si bien el colesterol es la molécula efectora de daño vascular, su concentración plasmática no es más que un parámetro vicario de las partículas lipoproteicas. Si no hubiera lipoproteínas el colesterol no podría penetrar la pared arterial. Por nuestra sangre circulan cerca de 503000.0002000.0001000.000 (50 trillones) de partículas lipoproteicas*. De ellas 45 trillones son HDL, 4,5 trillones LDL y 0,5 trillones partículas ricas en triglicéridos. Las herramientas clínicas para valorar esta realidad son muy limitadas. Es como intentar evaluar la magnificencia de un gran salón rococó mirando a través del ojo de la cerradura de la puerta. Necesitamos elementos que nos permitan una valoración mucho más amplia de la realidad metabólica.

Colesterol no HDL, apo B y colesterol remanente como aproximaciones a las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas

Conscientes de las limitaciones del perfil lipídico estándar para valorar la realidad del estado metabólico de las lipoproteínas se han recomendado diversos parámetros complementarios.

El colesterol no HDL (CnoHDL): Utilizando de nuevo el colesterol como parámetro que puede ser determinado con facilidad en plasma y teniendo en cuenta que como hemos dicho todas las partículas lipoproteicas puede penetrar en la pared arterial, medir el colesterol de todas las partículas aterógenas parece un excelente parámetro clínico. Su cálculo es muy sencillo: colesterol total menos el colesterol de las HDL que puede medirse de forma directa. Este parámetro ha mostrado una correlación muy robusta con el riesgo cardiovascular, incluso cuando dicha relación se ajusta por covariables⁴. Incluso ciertas sociedades científicas consideran que debería ser el valor de elección para la toma de decisiones clínicas, dado que el colesterol LDL calculado por la fórmula de Friedewald depende en parte de la relación triglicéridos colesterol de las partículas ricas en triglicéridos y esta varía con el aumento de dichos lípidos. Sin embargo, en situaciones de normo-trigliceridemia, el 70-80 % del CnoHDL es colesterol LDL. Su valor es más importante en presencia de hipertrigliceridemia, sin embargo, ante valores muy altos, también refleja el colesterol contenido en partículas VLDL grandes, que en ocasiones no pueden interactuar con la pared arterial⁴.

El colesterol remanente (Crem): Es un concepto surgido más recientemente. Consiste en medir el colesterol de las partículas derivadas de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Es decir, el colesterol total menos el HDL y, menos el LDL. En situaciones de normo-trigliceridemia su valor es la quinta parte de los triglicéridos. En presencia de valores elevados de estos, los cálculos son menos robustos dado que su cálculo adolece de los mismos inconvenientes de la fórmula de Friedewald. Los métodos de determinación directa no están validados por la comunidad clínica. A pesar de ello es un marcador de riesgo cardiovascular e incluso de muerte cardiovascular y global⁵.

Su importancia radica en que marca la carga de colesterol de las partículas ricas en triglicéridos, que en situaciones de hipertrigliceridemia pueden transportar tanto o más colesterol que las LDL. A pesar de ello, debemos notar que nuevamente estamos ante medidas indirectas del entramado metabólico de las lipoproteínas.

La apolipoproteína B (apo B): Cuando el hígado sintetiza las VLDL incorpora una única molécula de apo B en cada partícula. Esta molécula de apo B permanece en la partícula desde el inicio al final de la vía metabólica de las lipoproteínas con el aclaramiento plasmático de las LDL. Por ello, la medida de las concentraciones plasmáticas de apo B son nuevamente una medida indirecta del total de partículas lipoproteicas. Sin duda, a más apo B hay más lipoproteínas no-HDL. Su valor clínico ha sido también demostrado en estudios epidemiológicos en los que sus concentraciones muestran una excelente correlación con eventos cardiovasculares⁴.

Sin embargo, esta medida no define la distribución relativa de lipoproteínas en sus diversas subclases. Podemos tener elevaciones de apo B en situación de hipertrigliceridemia, o en situación de hipercolesterolemia. En un caso asociadas a partículas ricas en triglicéridos y en otro a LDL. El metabolismo de apo B sigue el de las partículas lipoproteicas no HDL, sin embargo, tenemos muchas más partículas LDL que VLDL. Ello refleja el diferente metabolismo de las lipoproteínas. Mientras las VLDL tienen una vida media de menos de un día, las LDL tiene una vida media de casi una semana. Estas diferencias marcan las distintas concentraciones de las partículas que no son detectadas por las concentraciones de apo B⁶.

Al medir apo B hacemos una aproximación indirecta de la realidad metabólica.

El colesterol HDL. ¿Un mecanismo protector?

Las distintas lipoproteínas plasmáticas están muy interrelacionadas en el plasma. Hay un constante trasiego de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas entre VLDL, LDL y HDL. Este dinamismo metabólico dista mucho de ser reflejado por un parámetro único. Este hecho es incluso más cierto para las HDL. Las HDL son las lipoproteínas más pequeñas. Cada partícula contiene menos colesterol que una LDL; sin embargo como por cada LDL tenemos entre 10 y 20 HDL, su carga global de colesterol es alta. Además, por su tamaño entran con facilidad a la zona subendotelial.

Pese a ello, no son retenidas en la pared y una de sus funciones es interactuar con los macrófagos repletos de colesterol en la misma e intentar vaciarlos. Posteriormente, llevan este colesterol al hígado para su elimina-

ción. Por ello, una visión clásica de las HDL ha sido un papel positivo. Cuanto más colesterol transporten, más colesterol está siendo eliminado de la pared arterial.

Estudios epidemiológicos han corroborado esta correlación. Los sujetos con valores bajos de colesterol HDL tiene mayor riesgo cardiovascular que los que tienen cifras elevadas⁴. Un estudio reciente de la Universidad de Copenhague ha introducido ciertas dudas en esta correlación, ya que parece revertirse el sentido de la misma para concentraciones muy altas de colesterol HDL (superiores a 90 mg/dl)⁷. Por otra parte, las terapias dirigidas a aumentar las concentraciones de colesterol HDL han fracasado en su intento de reducir el riesgo cardiovascular.

Una explicación plausible es que en el caso de las HDL, su concentración de colesterol no refleja su función real^{8,9,10}. Diversos métodos han intentado evaluar la funcionalidad de la HDL y en concreto su capacidad de inducir eflujo de colesterol desde los macrófagos que se relaciona con el riesgo vascular. Es muy interesante que variaciones en la estructura y composición de las HDL pueden variar su funcionalidad. Las HDL más grandes serían más funcionales y las enriquecidas con triglicéridos serían disfuncionales. De hecho, mientras el colesterol de las HDL se comporta como protector, los triglicéridos de las HDL son un marcador de riesgo según datos muy recientes¹¹.

Nuevamente, nuestra aproximación clínica a la valoración de las HDL es absolutamente parcial, ni el colesterol de las mismas, ni su contenido en apo A reflejan la complejidad de sus funciones que van mucho más allá de su papel en el transporte de colesterol.

¿Por qué determinar directamente las partículas lipoproteicas?

Teniendo en cuenta que el metabolismo lipídico es un complejo entramado de partículas lipoproteicas y que de ellas depende el grado de aterogenicidad y no solo de las concentraciones lipídicas, la pregunta que cabe plantearse es si la medición del número y tamaño de las lipoproteínas es un parámetro que ha de permitir una mejor valoración del metabolismo lipídico. La respuesta es obvia: "Sí". Se hace incluso extraño tener que razonar porque el estudio del metabolismo de las lipoproteínas se puede valorar mejor estudiando las propias lipoproteínas y no parámetros subrogados como sus concentraciones lipídicas.

La determinación del número de partículas lipoproteicas, tamaño y composición se han asociado de forma más robusta con el riesgo cardiovascular que los parámetros convencionales.

VLDL: Su tamaño se ha asociado a una mayor aterogenicidad. Recordemos que aquellas con un diámetro superior a 70 nm no penetran en la pared arterial por lo que sus características permiten una valoración más aproximada de su peligrosidad. Además, su tamaño y composición se relacionan con la situación de resistencia a la insulina.

Remanentes e IDL: Si bien las partículas derivadas de quilomicrones y VLDL antes de convertirse en LDL (remanentes e IDL), se consideran altamente aterógenas, no disponemos de sistemas de medición adecuados. El colesterol remanente es una buena indicación, pero muy indirecta de su concentración. La medida directa de todo el rango de partículas nos da la visión exacta del estado metabólico de las mismas.

LDL: Todas las guías clínicas y decisiones terapéuticas actuales se centran en las concentraciones de colesterol vehiculizado por las LDL, un valor que en general no suele determinarse directamente sino que se calcula. Además, son las partículas de LDL las que penetran en la pared arterial para allí liberar el colesterol. La concentración de colesterol o apo B son valores indirectos de la concentración de partículas LDL.

Disponemos de un amplia evidencia sobre su capacidad pronóstica. El número de partículas LDL es superior al colesterol LDL como determinante de riesgo cardiovascular. En situaciones en las que el número de partículas es superior al esperado por las concentraciones de colesterol, es el número de partículas el que muestra mayor asociación con el riesgo. Es más, el manejo terapéutico basado en el número de partículas permite un mayor control del riesgo cardiovascular. Además, el tamaño de las LDL, último eslabón del metabolismo lipoproteico, condiciona su aterogenicidad. Las LDL más pequeñas penetran en mayor número y sufren mayor retención y modificación en la pared arterial. Por todo ello, el número de partículas de LDL es recomendado por diversas sociedades como un objetivo terapéutico (Tabla 1).

TABLA 1.

Listado de los principales consensos recogidos en guías clínicas internacionales en relación a la caracterización avanzada de lipoproteínas / parámetros derivados.

AÑO	SOCIEDAD CIENTÍFICA	CONSENSO	DIRECTRICES
2008 ¹⁵	ADA & ACC	Medida de partículas lipoproteicas en pacientes de alto riesgo	El número de p-LDL supone una medida más precisa que el c-LDL para estratificar el riesgo CV.
2009 ¹⁶	AACC	ApoB y riesgo de ECV	El número de p-LDL aporta predicciones más consistentes de ECV y mejora la evaluación del riesgo residual que el c-LDL. Objetivo p-LDL <1100 nmol/L.
2011 ¹⁷	NLA	Marcadores Inflamatorios y pruebas avanzadas de lipoproteínas	Evaluación del número de p-LDL en el inicio y durante el tratamiento en pacientes de riesgo de ECV medio y alto.
2011 ¹⁸	Panel Europeo sobre c-LDL	Fisiopatología, Aterogenicidad y Clínica del c-LDL	Confirma la asociación significativa de las p-LDL pequeñas y el incremento del riesgo de ECV.
2012 ¹⁹	AACE	Gestión de la Dislipemia y Prevención de la Arteriosclerosis	Considera según evidencias del Framingham Offspring que p-LDL es un indicador más sensible y robusto que c-LDL y ApoB en la evaluación del riesgo de ECV.
2013 ²⁰	AACE	Algoritmo de Gestión Integral de la Diabetes	Incorpora objetivos de p-LDL en el tratamiento de la diabetes. Riesgo Moderado <1200 nmol/L; Riesgo Alto <1000 nmol/L.
2013 ²¹	AACC	Meta-análisis 25 ensayos: Asociación de ApoB y p-LDL por RMN a ECV	Recomiendan la medida de p-LDL en la evaluación del riesgo de ECV de los individuos de alto riesgo.

ADA: American Diabetes Association, ACC: American College of Cardiology, AACC: American Association of Clinical Chemistry, NLA: National Lipid Association, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists, AHA: American Heart Association.

HDL: Son más del 90% de todas las lipoproteínas circulantes. Son estructurales y funcionalmente complejas. Su contenido en colesterol representa una ínfima aproximación a su papel metabólico comparado con su número tamaño y contenido en lípidos. En situaciones de hipertrigliceridemia, su estructura está muy alterada y conlleva su disfuncionalidad¹¹. El contenido en triglicéridos de las HDL, especialmente si tienen un diámetro inferior al habitual, son un marcador de riesgo al contrario que su contenido en colesterol¹².

Aunque sea una afirmación trivial o redundante, al estilo de las afirmaciones de Perogrullo, para estudiar el metabolismo de las lipoproteínas parece lógico determinar directamente dichas lipoproteínas.

Situaciones clínicas en las que el perfil lipídico clásico traduce aún con menor eficacia la situación metabólica

Cuando determinamos el colesterol, el colesterol LDL o incluso las concentraciones de apoproteínas como marcador del estado del metabolismo de las lipoproteínas, partimos de la base de que éstas tienen una composición fija y estable, por lo que extrapolamos los valores de unos parámetros subrogados a la situación de las partículas.

Sin embargo, nada más alejado de la realidad¹. La composición de las lipoproteínas es dinámica, respondiendo en todo momento a la situación metabólica del individuo, intercambiando colesterol, triglicéridos y otros elementos. Esta situación se hace más compleja en aquellas circunstancias en las que el metabolismo intermedio está gravemente alterado. La hormona clave del metabolismo energético es la insulina. Ella regula el metabolismo de todos los principios inmediatos, no solo los glúcidos. Su incidencia en el metabolismo lipoproteico es fundamental. De hecho, regula más pasos metabólicos asociados a los lípidos que a los glúcidos, por ello las alteraciones de la función de la insulina tienen un reflejo inmediato en el metabolismo de las lipoproteínas. En situación de resistencia a la insulina, obesidad, síndrome metabólico o diabetes, aumenta la lipólisis en el tejido adiposo, la concentración de ácidos grasos circulantes y se estimula la producción de VLDL de mayor tamaño que van a condicionar la depleción de colesterol de las LDL y

HDL que son más pequeñas³. Esta severa alteración no la solemos detectar en la clínica. Nuestra aproximación al problema es valorar si el colesterol de las HDL es más bajo y los triglicéridos totales más elevados, de ahí deducimos trastornos más profundos que sabemos que existen. En esta situación un clínico puede considerar que su paciente presenta un buen control lipídico porque el colesterol LDL, si puede ser medido, es prácticamente normal. No podemos detectar la grave afectación que sobre las partículas lipoproteicas se está produciendo.

Las LDL intercambian colesterol por triglicéridos con las VLDL. Esta acción es mediada por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Dado que la cantidad de triglicéridos es importante en estas situaciones las LDL van empobreciéndose en su contenido de colesterol a expensas de adquirir triglicéridos. La subsecuente acción de la lipasa hepática elimina el exceso de triglicéridos resultando una partícula LDL empobrecida en colesterol, pequeña y densa.

Para transportar la misma cantidad de colesterol se requieren muchas más partículas LDL lo que representa mayor aterogenicidad para la misma cantidad de colesterol.

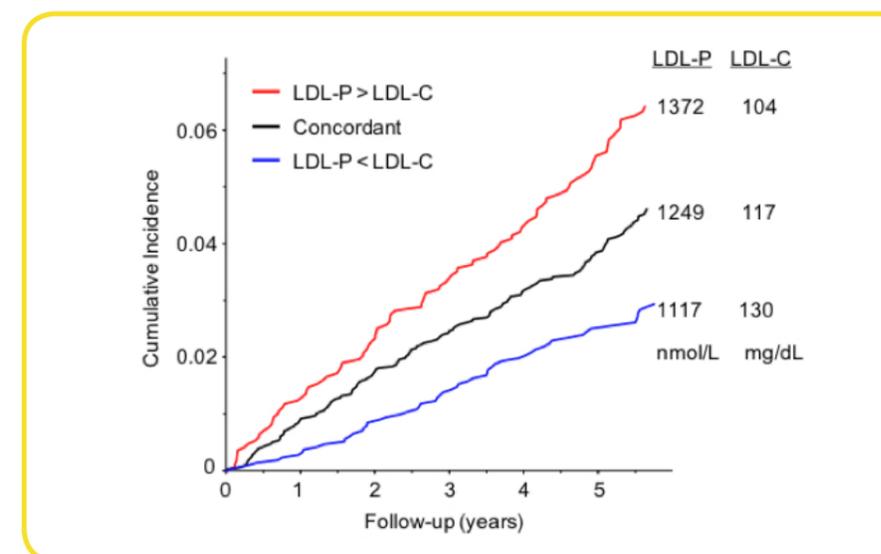
Las HDL también son más pequeñas y enriquecidas en triglicéridos, lo que altera gravemente su estructura y función. En estas situaciones los parámetros lipídicos básicos no nos permiten una correcta evaluación de la situación metabólica, que si podemos evaluar determinando directamente tamaño, número y composición de dichas partículas.

Esta situación en la que disminuye el colesterol de las HDL y aumentan los triglicéridos se denomina dislipemia aterógena¹². En ella, el colesterol de las LDL refleja de forma muy deficiente el número de partículas LDL. Esta situación se denomina "discordancia metabólica" y siempre el número de partículas es un mejor indicador de riesgo que la concentración lipídica^{13,14}. (Figura 2)

Por todas estas razones, diversas sociedades científicas han incorporado la determinación de las partículas lipoproteicas a sus guías de práctica clínica (Tabla 1)¹⁵⁻²¹.

FIGURA 2.

Incidencia de ECV según la estratificación de la población del estudio MESA en relación a los niveles de c-LDL / p-LDL.



El número de partículas es siempre superior en su capacidad de predicción de riesgo con respecto al c-LDL.

Adaptada de Mora et al¹⁴.

La situación metabólica descrita no se circunscribe a la obesidad y diabetes sino a todas aquellas situaciones que puedan propiciar modificaciones drásticas en nuestro metabolismo. La enfermedad renal crónica es un buen ejemplo²², como también las enfermedades inflamatorias crónicas en las que se da la paradoja de presentar un incremento de afectación cardiovascular con "escasas" modificaciones lipídicas. La evaluación del metabolismo lipoproteico de forma directa evidencia las profundas alteraciones existentes más allá de las concentraciones lipídicas convencionales.

Caracterización de lipoproteínas por RMN unidimensional. Una técnica pionera.

Aunque la determinación de lipoproteínas por RMN se lleva haciendo hace varios años, tanto a nivel de investigación como a través de pruebas comerciales, la mayoría de aproximaciones se limitan al análisis de lipoproteínas basado en resultados de modelos estadísticos desarrollados mediante la correlación entre el espectro crudo de RMN y medidas bioquímicas de laboratorio.

El análisis de lipoproteínas mediante la espectroscopia de RMN se basa en la siguiente propiedad física: los grupos metilo de los lípidos (colesterol y triglicéridos) que viajan dentro de las lipoproteínas, resuenan a frecuencias ligeramente diferentes en función del tamaño de la partícula que los transporta; partículas más pequeñas

(como son las HDL) resuenan a frecuencias más bajas. Por tanto, las lipoproteínas pueden ser cuantificadas ya por descomposición de la señal de RMN del grupo metilo de los lípidos en señales individuales²³ o mediante métodos estadísticos sobre la totalidad de la envolvente de RMN para estimar las concentraciones lipídicas²⁴, que son directamente proporcionales a la intensidad de la señal. Estos métodos proporcionan la correcta concentración de partículas de las clases principales de lipoproteínas (es decir, VLDL, LDL y HDL), pero el número de partículas de las diferentes subclases, así como el tamaño se determina de manera indirecta y arbitraria dado que los tamaños de las partículas son continuos.

La nueva generación. Caracterización de lipoproteínas por RMN en DOS dimensiones (2D)

Como alternativa a los métodos actuales de RMN basados en los espectros 1D, Liposcale[®] aparece como un nuevo método para la caracterización de las lipoproteínas basada en espectroscopia de RMN de difusión en 2D²⁵ del suero o plasma sanguíneo.

La aproximación que utiliza Liposcale[®] es novedosa porque mediante la utilización de experimentos de RMN en 2D, la señal es modulada por la difusión de las partículas en la mezcla (Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Ordenada por Difusión, DOSY-NMR) y permite conocer las propiedades hidrodinámicas de las moléculas

las, como es el caso del coeficiente de difusión asociado a cada subclase de lipoproteína. A partir de la medida de los coeficientes de difusión se calcula directamente el tamaño de las diferentes subclases de lipoproteínas a través de la ecuación de Stokes-Einstein²⁶.

El análisis del plasma mediante DOSY-RMN genera un espectro de resonancia complejo de lo que se puede obtener un grado de información superior al que se obtiene en los ensayos tradicionales.

Cabe destacar que la medida directa del tamaño de las lipoproteínas es de particular importancia ya que se utiliza para calcular el número de partículas de lipoproteínas. Por lo tanto, el uso de la RMN en 2D que permite calcular directamente el tamaño de las lipoproteínas resulta en determinaciones más precisas de las concentraciones de partículas lipoproteicas que los métodos basados en RMN en 1D.

¿En qué pacientes es útil el estudio avanzado de lipoproteínas Liposcale®?

Liposcale® permite determinar tanto el perfil lipídico básico que incluye la concentración de colesterol total, LDL, HDL, no-HDL, colesterol remanente y triglicéridos, como un perfil lipoproteico más avanzado que incluye la composición lipídica (colesterol y triglicéridos) de cada clase principal de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL), el tamaño y la concentración de partículas, así como la concentración de partículas de las subclases que se ha definido en tres subgrupos (grandes, medianas y pequeñas) de las clases principales. La caracterización completa del perfil de lipoproteínas sanguíneas permite tomar decisiones preventivas y terapéuticas personalizadas en la estimación y el abordaje del riesgo de ECV. Esta caracterización exhaustiva del perfil de lipoproteínas facilita la detección de individuos que presentan un riesgo de ECV incrementado, y es de especial importancia la aplicación de la prueba en las siguientes situaciones:

1. Pacientes con situaciones metabólicas relacionadas con resistencia a la insulina: Obesidad, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes.
2. Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas: Artritis reumatoide, lupus, psoriasis, infección HIV.
3. Pacientes con enfermedad renal crónica.
4. Pacientes con enfermedad cardiovascular prematura sin factores de riesgo convencionales.
5. Pacientes con cifras de LDL extremadamente bajas que impiden el cálculo de los diferentes parámetros lipí-

dicos: Tratamientos combinados incluyendo inhibidores de PCSK9.

6. Al inicio de todo estudio de dislipemia severa o compleja.

El uso del test es inexcusable para especialistas en el estudio de las dislipemias (unidades de lípidos, endocrinólogos, cardiólogos), aunque su utilidad puede generalizarse a otros niveles asistenciales.

Miedo al avance tecnológico, ¿Cómo se visualizan e interpretan los resultados aportados por Liposcale®?

Siempre ha existido miedo a incorporar avances tecnológicos, especialmente cuando puede modificar el paradigma de la actitud clínica. La aparición de la ecografía abdominal creó desconcierto por la visualización de quistes, incidentalomas y otras alteraciones que hasta la fecha no se sospechaban. La incorporación de los datos de la tomografía axial computerizada y la resonancia magnética al diagnóstico por la imagen se vivió con mucha prudencia hasta que se aprendió a gestionar la nueva información que aportaba. Los estudios cardiovasculares mediante RMN o TAC multidetector que permiten la reconstrucción del árbol vascular en 3D están todavía en fase de aceptación por parte de la comunidad médica por la magnitud de nueva información que aportan.

En este contexto debemos entender la aportación de la RMN de lipoproteínas plasmáticas. La información que se obtiene referente a la situación del metabolismo de las partículas lipoproteicas es abrumadora. Por ejemplo, el número de subfracciones de las distintas familias lipoproteicas determinadas por RMN puede ser inabordable dado que los tamaños lipoproteicos conforman un continuo y, por ello, se definen de forma arbitraria.

Liposcale® representa sus resultados en base a tres subfracciones por familia lipoproteica para que los datos puedan ser más comprensibles para su uso clínico. A pesar de ello, se generan más de veinte parámetros que en manos de especialistas permiten una valoración muy ajustada de la situación metabólica del paciente, si bien es cierto que en algunos casos carecemos de explicaciones para algunos de los datos que puedan ser reportados. Al igual que con algunas de las tecnologías mencionadas con anterioridad. Para hacer más traslacionales los resultados, éstos se representan además de las tablas de valores convencionales, de forma gráfica en un decágono que se configura como un círculo y que se ha denominado silueta lipídica. En cada uno de los 10 vértices se representa una de las variables que, de acuerdo con los datos de más de 10.000 pacientes

estudiados, se asocian a riesgo cardiovascular. Así, se incluyen: el tamaño medio de las LDL, el c-LDL, el número de partículas LDL pequeñas, los triglicéridos de las LDL, el colesterol remanente, los TG-VLDL, el tamaño medio de las HDL, el número de HDL medianas, el c-HDL y los TG-HDL. Cuando un paciente presenta normalidad en todos estos parámetros, su silueta se superpone perfectamente al círculo. Cuando hay alteraciones respecto a los valores de normalidad o recomendados, la silueta se introduce hacia el centro del círculo de modo que conforma un estrechamiento (estenosis) del área metabólica. El estrechamiento es proporcional a la alteración cuantitativa según la varianza de la variable. Así, se definen unos perfiles lipoproteicos que son fácilmente leídos por los clínicos dando una visión mucho más amplia de la situación del metabolismo lipídico del paciente. La presencia de siluetas muy cerradas sugiere la necesidad de intervenciones terapéuticas más allá de lo que pueda indicar un parámetro aislado como el c-LDL. En todo caso se proporciona siempre una visión global del entramado metabólico de las lipoproteínas de forma global.

La FIGURA 3 representa varias situaciones patológicas que podrían estar asociadas a diversos niveles de riesgo cardiovascular.

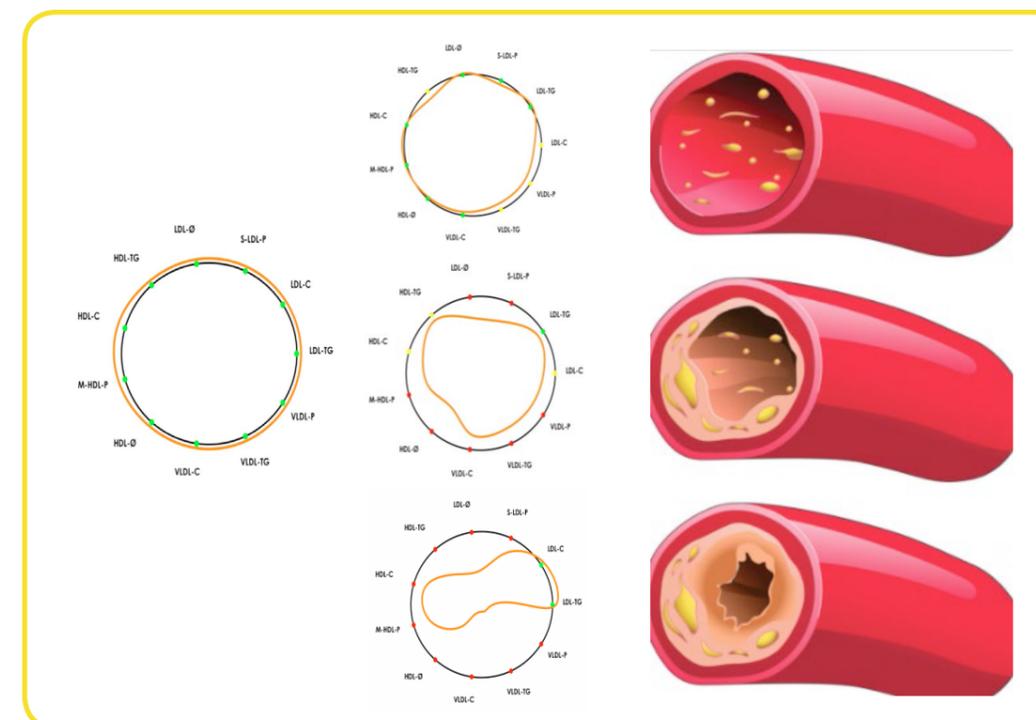
CONCLUSIONES

• La caracterización avanzada de lipoproteínas mediante el test Liposcale® realizado por 2D-1H-RNM, permite profundizar en las alteraciones del metabolismo lipoproteico más allá de las evaluadas con los tres parámetros clínicos habituales (colesterol, HDL y triglicéridos).

• Liposcale® aporta valor añadido en el estudio de aquellos individuos con alteraciones metabólicas o antecedentes familiares de riesgo de enfermedad cardiovascular como son pacientes con triglicéridos elevados, bajos niveles de c-HDL, síndrome metabólico, diabetes u obesidad entre otros.

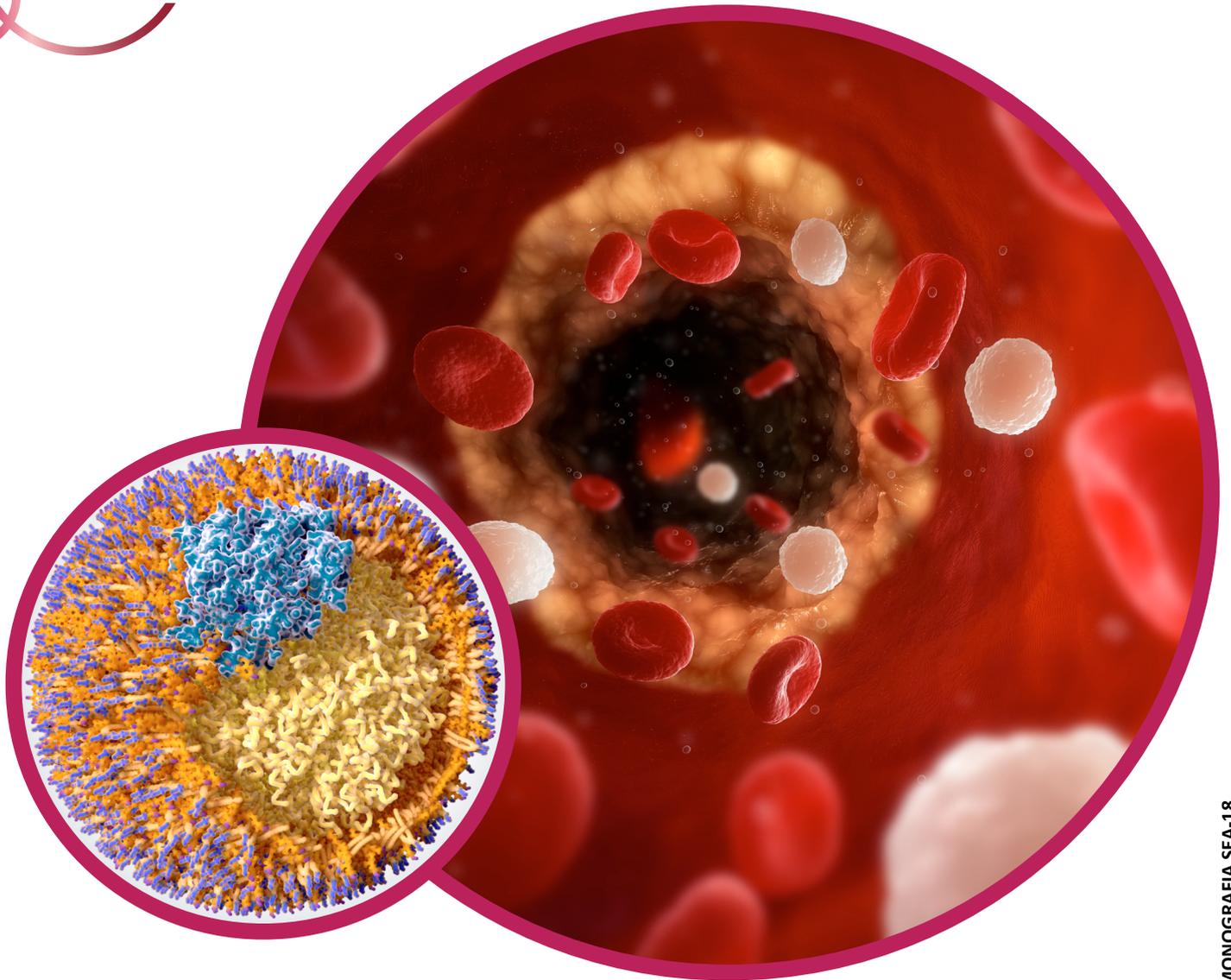
• Liposcale® ayuda al personal sanitario a tomar decisiones preventivas y terapéuticas personalizadas en la estimación y el abordaje del riesgo vascular.

FIGURA 3.
Representación gráfica de una selección de 11 parámetros lipoproteicos determinados por RMN altamente relacionados con el riesgo cardiovascular.



Original del autor.

Fuente: www.biosferteslab.com



Ante el riesgo cardiovascular, cada lipoproteína marca la diferencia

Para más información sobre el test avanzado de lipoproteínas basado en RMN 2D,
entre ahora en www.liposcale.com o contáctenos en liposcale@labrubio.com