

LÍPIDOS

LIPOPROTEÍNAS

Y ATEROGÉNESIS

CARLOS CARVAJAL CARVAJAL

QU4

C3311 Carvajal Carvajal, Carlos

Lípidos, lipoproteínas y aterogénesis / Carlos Carvajal Carvajal. –
San José, CR.: EDNASSS-CCSS, 2019.
100 p.: ilustraciones; 21,6 x 28 centímetros.

ISBN: 978-9968-916-78-3

1. LÍPIDOS. 2. LIPOPROTEÍNAS 3. ATEROSCLEROSIS. 4.
QUÍMICA. I. Título.

La publicación de esta obra fue aprobada por el Consejo Editorial de EDNASSS,
en la sesión N° 158, del 15 de febrero de 2019.

Levantado de texto: el autor.

Diseño portada: Orlando Aguirre Quirós.

Edición y corrección de estilo: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social.

© Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS) 2019.

Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social.

Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

Teléfono: 2221-6193. Fax: 2233-8359

Correo electrónico: ednasss@binasss.sa.cr

EDNASSS: una editorial al servicio de la salud y la seguridad social

TABLA DE CONTENIDO

SOBRE EL AUTOR.....	5
PRESENTACIÓN.....	6
CAPÍTULO 1. LÍPIDOS.....	8
Introducción.....	8
Clasificación.....	8
Funciones.....	11
CAPÍTULO 2. LIPOPROTEÍNAS.....	20
Introducción.....	20
Tipos de lipoproteínas.....	20
<i>Quilomicrones.....</i>	<i>21</i>
<i>VLDL.....</i>	<i>28</i>
<i>LDL.....</i>	<i>32</i>
<i>HDL.....</i>	<i>35</i>
CAPÍTULO 3. ATEROSCLEROSIS.....	52
Introducción.....	52
Proceso global de la aterogénesis.....	52
<i>Paso de las lipoproteínas a través del endotelio.....</i>	<i>53</i>
<i>Retención de la LDL.....</i>	<i>54</i>
<i>Modificación de la LDL.....</i>	<i>55</i>
<i>Activación o disfunción endotelial.....</i>	<i>56</i>
<i>Reclutamiento y paso de los monocitos a través del endotelio.</i>	
<i>Transformación de los monocitos a macrófagos.....</i>	<i>58</i>
<i>Polarización de los macrófagos.....</i>	<i>59</i>
<i>Transformación de los macrófagos en células espumosas.....</i>	<i>60</i>
<i>Desarrollo de la placa de ateroma.....</i>	<i>63</i>
<i>La placa de ateroma vulnerable.....</i>	<i>64</i>
<i>Otras células participantes en la aterosclerosis.....</i>	<i>69</i>

CAPÍTULO 4. MEDICIÓN DEL PERFIL BÁSICO DE LÍPIDOS.....	74
Perfil básico de lípidos y su utilización para el riesgo cardiovascular.....	74
<i>LDL colesterol (LDL-C).....</i>	75
<i>HDL colesterol (HDL-C).</i>	76
<i>Triglicéridos (TG).....</i>	76
<i>Relación TG/ HDL-C.....</i>	77
<i>Colesterol no HDL-C (col no HDL).....</i>	78
<i>ApoB.....</i>	79
<i>Relación ApoB/ ApoA-I.....</i>	80
<i>Relación colesterol total/ HDL-C.....</i>	81
Perfil lipídico en diversas situaciones patológicas.....	81
Triglicéridos.....	84
HDL.....	90
RESUMEN GENERAL.....	99

SOBRE EL AUTOR

Carlos Carvajal Carvajal nació en 1964. Es Especialista en Química Clínica y ha desarrollado su labor profesional en varias instituciones de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS): Laboratorio Clínico de la Clínica de Palmar Sur; Laboratorio Clínico del Hospital San Vicente de Paúl; Laboratorio Clínico del Hospital Tony Facio Castro; Laboratorio Clínico del Área de Salud del Valle La Estrella; Laboratorio Clínico del Hospital de Guápiles; y Laboratorio Clínico del Hospital México, donde actualmente trabaja.

En su haber ha publicado varios artículos en diferentes revistas, como la Revista Costarricense de Salud Pública y la revista Medicina Legal de Costa Rica.

PRESENTACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen en la actualidad la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. La aterosclerosis es el fenómeno subyacente en estas enfermedades; y detrás de este se hallan principalmente dos tipos de lípidos implicados: el colesterol y los triglicéridos.

El presente trabajo desarrolla el tema de los lípidos y su relación con la aterosclerosis, desde un punto de vista molecular y celular, buscando describir y explicar los diferentes procesos a nivel de las moléculas implicadas, lo cual permite una mejor comprensión y el poder apreciar la maravillosa complejidad existente dentro de la célula.

Para abordar los diferentes aspectos relacionados con el tema, el libro se divide en cuatro capítulos:

- El Capítulo 1 contiene la definición de los lípidos, su clasificación y una breve descripción de los ácidos grasos, los fosfolípidos y el colesterol. Además, se citan las diferentes funciones efectuadas por los lípidos, destacando dos de ellas: como reserva de energía y como componentes estructurales y funcionales de las membranas biológicas.
- En el Capítulo 2 se desarrolla el metabolismo de las lipoproteínas de forma específica; es decir, describiendo el metabolismo de cada una de ellas: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad y lipoproteínas de baja densidad y de alta densidad. Además, se describen brevemente las principales características de estas lipoproteínas. Por otro lado, se profundiza en la gran relación existente entre todas las clases de lipoproteínas; así como en el tema de la regulación del colesterol intracelular, que guarda una relación estrecha con el desarrollo de la placa de ateroma.
- En el Capítulo 3 se desarrolla el tema de la aterogénesis, desde la formación de la estría grasa hasta la presencia de una placa de ateroma totalmente formada, destacando la participación de las diferentes células implicadas en este proceso y los factores hemodinámicos y ambientales que influyen en la aterosclerosis. También se destaca el papel protagónico de las lipoproteínas en cada fase del desarrollo de la placa de ateroma.
- En el Capítulo 4 se incluyen consideraciones importantes para la realización, el análisis y la interpretación del perfil lipídico tradicional. Entre otros aspectos, se citan las dos principales formas de interpretar la información obtenida del perfil básico lipídico: utilizando los valores aislados y por medio de razones. Asimismo, se desarrolla el tema del perfil lipídico típico presente en personas obesas, diabéticas, con síndrome metabólico o con insulinoresistencia. También se trata el tema de los

triglicéridos, que aunque no son directamente aterogénicos, sí influyen en la aterogénesis de manera significativa; en específico, se citan los mecanismos por medio de los cuales los triglicéridos pueden favorecer la aterogénesis. Por último, se trata el tema de la toma de la muestra para realizar la determinación de los triglicéridos, analizando la pregunta: ¿en ayunas o no en ayunas? Para cada una de las alternativas se citan las ventajas y las desventajas.

En general, el contenido del libro permite que este sea de utilidad para estudiantes y profesionales de la salud (médicos, microbiólogos, farmacéuticos, entre otros). De su lectura se espera que el lector comprenda la extraordinaria complejidad existente dentro de los seres vivos a nivel bioquímico.

Cada día se realizan diferentes hallazgos a nivel celular y molecular, que constituyen nuevas piezas en el rompecabezas molecular del cuerpo humano. Estos descubrimientos ejemplifican que en la ciencia nada es estático y cualquier paradigma puede ser desechado, o modificado, ante nuevos hallazgos.

Esto último obliga al profesional en salud a mantenerse actualizado en los principales temas de su profesión, siendo una tarea difícil ante la cantidad abrumadora de información existente, por el extraordinario desarrollo de la ciencia y la tecnología. Los tiempos de la antigüedad clásica, cuando se consideraba que un sabio poseía todo el saber necesario del mundo, han quedado atrás.

El autor

CAPÍTULO 1. LÍPIDOS

INTRODUCCIÓN

Los lípidos son un grupo muy heterogéneo de moléculas orgánicas; e incluyen grasas, aceites, esteroides, ceras y otros compuestos relacionados más por sus propiedades físicas que por sus propiedades químicas.

El término lípido se aplica a todo compuesto que tiene la propiedad común de ser relativamente insoluble en el agua y soluble en solventes no polares, como el éter, el cloroformo y la acetona.

En su mayor parte, los lípidos consisten de grupos no polares (en general con un alto contenido de carbono e hidrógeno), lo que permite explicar sus características de solubilidad en el agua. Por otro lado, hay algunos lípidos que son más complejos, los cuales contienen grupos no lipídicos, como sulfatos, fosforilos o amino.

Químicamente, los lípidos son biomoléculas que al ser sometidas a hidrólisis producen ácidos grasos y alcoholes complejos que se pueden combinar con los ácidos grasos, formando ésteres.

CLASIFICACIÓN

Según su naturaleza química, los lípidos se pueden clasificar en dos grupos o clases principales. Un grupo, que consta de compuestos de cadena abierta con cabezas o grupos polares y largas colas hidrocarbonadas no polares, que incluye a los ácidos grasos, los triacilglicéridos o triglicéridos, los esfingolípidos, los fosfoacilgliceroles y los glucolípidos; y otro grupo que consta de compuestos con anillos fusionados, conocidos como esteroides.

Otra clasificación divide a los lípidos en:

1. **Lípidos simples:** ésteres de ácidos grasos con diversos alcoholes (grasas y ceras).
2. **Lípidos complejos:** ésteres de ácidos grasos que contienen otros grupos además de un alcohol y un ácido graso (fosfolípidos, glucolípidos y otros lípidos complejos).
3. **Lípidos precursores y derivados:** comprenden ácidos grasos, glicerol, esteroides, cuerpos cetónicos, hidrocarburos, vitaminas liposolubles y hormonas liposolubles.

Ácidos grasos

Los ácidos grasos son los lípidos más sencillos. Estos son ácidos carboxílicos con cadenas hidrocarbonadas de cuatro a 36 carbonos de longitud. En algunos de ellos la cadena hidrocarbonada es lineal (no ramificada) y saturada (sin dobles enlaces), mientras que en otros la cadena contiene uno o más dobles enlaces.

En general, existe un patrón en la localización de los dobles enlaces; en la mayoría de los ácidos grasos monoinsaturados estos se localizan entre los carbonos 9 y 10, mientras que en los ácidos grasos poliinsaturados se localizan en los carbonos 12 y 15. Casi todos los dobles enlaces tienen una configuración *cis*.

Los ácidos grasos más frecuentes tienen un número par de átomos de carbono en una cadena lineal de 12 a 24 carbonos. El número par es consecuencia de la síntesis de los ácidos grasos, realizada a partir de la adición sucesiva de unidades de dos átomos de carbono.

En lo que respecta a las propiedades físicas de los ácidos grasos, y de los compuestos que los contienen, cabe destacar que estas se encuentran determinadas en gran medida por la longitud y el grado de insaturación de la cadena hidrocarbonada. Las cadenas hidrocarbonadas no polares explican la pobre solubilidad de estos compuestos en el agua. Entre mayor sea la longitud de dicha cadena, menor es la solubilidad en el agua. En el caso de los ácidos grasos de cadena corta, la poca solubilidad en el agua es aportada por el grupo ácido carboxílico.

En los mamíferos, los ácidos grasos en el plasma circulan en la sangre unidos a la albúmina, debido a su pobre solubilidad, y dentro de las células están asociados a proteínas transportadoras o almacenados en gotas lipídicas sin contacto con el medio acuoso.

Por otra parte, al igual que la solubilidad, los puntos de fusión también están influenciados por la longitud y el grado de insaturación de la cadena hidrocarbonada. Las diferencias en los puntos de fusión entre los diversos ácidos grasos se deben a los distintos grados de empacamiento de estas moléculas. En un compuesto completamente saturado, las moléculas se empaquetan fuertemente con los átomos en una disposición cristalina, a lo largo de las cadenas, estableciendo contactos de vander Waals con los átomos de las moléculas vecinas. En las moléculas insaturadas, el doble enlace *cis* crea una curvatura en la cadena hidrocarbonada. Los ácidos grasos con una o más curvaturas no pueden empacarse juntos o de forma tan estrecha como lo hacen los compuestos saturados, y sus interacciones con otros grupos son más débiles. Como se requiere menos energía térmica para desordenar esta disposición de los ácidos grasos insaturados, ellos tienen puntos de fusión menores que los compuestos saturados con la misma longitud de la cadena.

Fosfolípidos

Otra clase de lípidos son los llamados fosfolípidos, los cuales se derivan del ácido fosfatídico. En general, hay dos clases de fosfolípidos: los que tienen glicerol como base (fosfoglicéridos) y los que tienen esfingosina como molécula base (esfingolípidos).

Independientemente del tipo, todos los fosfolípidos tienen como característica que son moléculas anfipáticas, con un extremo o cabeza polar hidrofílica y una larga cola hidrocarbonada hidrofóbica. Esta característica permite que una misma molécula tenga una porción soluble en agua (la parte polar o hidrofílica) y otra insoluble en agua (la parte hidrofóbica). Esta propiedad desempeña un papel fundamental para la formación y la estabilidad de las membranas biológicas.

Fosfoglicéridos

Los fosfoglicéridos constituyen el principal grupo de fosfolípidos; estos tienen dos ácidos grasos unidos al primero y segundo carbono del glicerol y poseen un grupo cargado o altamente polar unido al tercer carbono (grupo fosfato). Estos compuestos son nombrados de acuerdo al alcohol polar unido al grupo fosfato asociado al tercer carbono del glicerol. De tal forma, los fosfolípidos fosfatidilcolina y fosfatidilserina tienen colina y serina unidos a su grupo fosfato polar, respectivamente. Entre los fosfoglicéridos también pueden citarse el fosfatidilinositol y la fosfatidiletanolamina.

Esfingolípidos

Los esfingolípidos, en lugar de tener glicerol, poseen un aminoalcohol de cadena larga llamado esfingosina. El esfingolípidos más sencillo es la ceramida, un ácido graso unido a la esfingosina, por medio de un enlace amida.

Cuando se une una molécula de ácido fosfórico y otra de colina a la ceramida, mediante un enlace éster, se origina la esfingomielina, un constituyente importante de la mielina de las fibras nerviosas.

Colesterol

El colesterol es una molécula lipídica encontrada exclusivamente en los animales y en los seres humanos, aunque todo organismo viviente contiene esteroides de diferente tipo.

El colesterol es un alcohol sólido de alto peso molecular y tiene como estructura base al ciclopentanoperhidrofenantreno, una molécula tetracíclica de 17 carbonos. A partir de esta molécula base se adicionan un grupo polar hidroxilo y 10 átomos de carbono, para dar una molécula de 27 átomos de carbono y un grupo polar hidroxilo en su átomo de carbono número 3 (Figura N° 1).

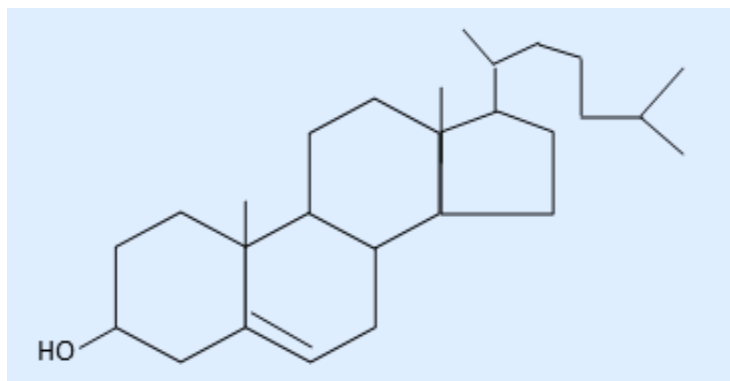


Figura N° 1. Molécula de colesterol. Nótese su estructura base de cuatro anillos.

FUNCIONES

Fuente de energía

La función más conocida de los lípidos es servir como fuente de energía. Los ácidos grasos cuando son oxidados dentro de la célula liberan la energía necesaria para llevar a cabo diversos procesos biológicos: síntesis de moléculas, transporte de sustancias a través de las membranas y movimiento o trabajo mecánico.

Debido a que los ácidos grasos dentro de la célula son tóxicos, por su efecto detergente, su almacenamiento celular se realiza en forma de triglicéridos, en gotas lipídicas, para neutralizar dicho efecto.

Los triglicéridos son moléculas no polares, insolubles en el agua y químicamente consisten en la unión éster de tres ácidos grasos al glicerol. A nivel tisular, el gran depósito de estos compuestos constituye el tejido adiposo, donde también sirven de aislante térmico de los tejidos subcutáneos y alrededor de ciertos órganos.

Es importante destacar que aunque la mayoría de las células pueden almacenar triglicéridos, solo los adipocitos los almacenan en cantidades significativas y dispuestos para su utilización por otros tejidos.

Gotas lipídicas o LDs

Como se mencionó, los triglicéridos se almacenan en gotas lipídicas intracelulares (LD, del inglés "*lipid droplet*"). Este almacenamiento causa la expansión del tejido adiposo, lo cual se produce como una respuesta adaptativa a la sobrenutrición, que puede prevenir la acumulación ectópica lipídica y la lipotoxicidad en otros tejidos.

Las LDs también almacenan ésteres de colesterol y vitaminas liposolubles. Además, proveen bloques de construcción para las membranas o sustratos para el metabolismo energético, y sirven como centros organizadores para la síntesis de lípidos específicos, como los triglicéridos.

En general, casi todas las células tienen la capacidad de sintetizar LDs, cuyo número y tamaño varían de manera significativa en los diversos tipos celulares o entre las células individuales. De tal forma, muchas células tienen LDs pequeñas, de 100-200 nm de diámetro, mientras que las LDs del tejido adiposo poseen un diámetro de hasta 100 μm y llenan casi todo el citoplasma. El tamaño de estas partículas puede cambiar en corto tiempo, según las condiciones existentes: durante los períodos de lipogénesis las gotas lipídicas crecen rápidamente y se reducen durante los períodos de escasez de nutrientes.

En lo que respecta a su estructura, las LDs están conformadas por una monocapa de fosfolípidos superficiales, la cual deriva del retículo endoplásmico. Esta monocapa rodea un centro constituido por lípidos neutros, principalmente triglicéridos y ésteres de colesterol, aunque su cantidad relativa varía según el tipo celular. Por ejemplo, las LDs de los adipocitos contienen mayoritariamente triglicéridos y las de los macrófagos ésteres de colesterol. En estas organelas también pueden encontrarse otros lípidos hidrofóbicos, como las vitaminas lipídicas y los isoprenoides de cadena larga.

Además de lípidos, las LDs tienen proteínas en su superficie. En las LDs de los mamíferos predominan las proteínas de la familia PAT, cuyos miembros más estudiados son las proteínas PLIN o perilipinas, debido a que son las principales proteínas asociadas a estas partículas. Las PLIN regulan el acceso de las lipasas a los lípidos neutros del corazón de las gotas lipídicas; de esta manera, controlan la homeostasis de los lípidos. La proteína PLIN1 es fundamental para el control de la hidrólisis de los triglicéridos presentes en las LDs.

Aparte de las proteínas de la familia PAT, hay otros grupos de proteínas asociadas a las LDs (1), con una gama amplia de funciones: señalización celular, metabolismo energético, proteínas para el tránsito hacia la membrana, chaperones, entre otras. Muchas de ellas son catalogadas como “proteínas refugiadas”, pues no parecen ser relevantes para el funcionamiento de estas estructuras lipídicas.

Hidrólisis

La utilización de los ácidos grasos requiere su separación del glicerol a partir de los triglicéridos, por un proceso de hidrólisis. Esta hidrólisis requiere de la acción secuencial de la lipasa adipocítica de triglicéridos (ATGL, del inglés “*adipose triglyceride lipase*”) para hidrolizar estos compuestos a diacilglicerol (DAG) y un ácido graso; de la lipasa sensible a hormonas (HSL del inglés “*hormone-sensible lipase*”) para hidrolizar el DAG a monoacilglicerol y otro ácido graso; y de la enzima monoacilglicerol lipasa para obtener el glicerol y otro ácido graso. Todo este proceso secuencial de la hidrólisis genera ácidos grasos y glicerol.

En condiciones basales, PLIN1 parece reducir la lipólisis, uniéndose a la proteína CGI-58, un activador de la ATGL. La activación de la proteína quinasa A (PKA) por acción hormonal fosforila a PLIN1 y libera a CGI-58, y le permite unirse a la ATGL. Entonces, aumenta la actividad de la ATGL sobre los triglicéridos de la LD. Además, la PKA fosforila a la enzima HSL y le permite unirse a la LD para ejercer su acción hidrolítica.

En ausencia de la PKA, la HSL está localizada en su mayoría en el citoplasma. En las células no estimuladas, CGI-58 se halla unida a la PLIN1 asociada a LD y no puede ejercer su actividad estimuladora de la ATGL. Con la activación, PLIN1 es fosforilada y libera a CGI-58.

Los ácidos grasos liberados a través de este proceso pueden seguir varias rutas: ser reesterificados nuevamente; usados para obtener energía mediante el proceso llamado β oxidación; empleados como bloques de construcción para la síntesis de lípidos de membrana; servir como cofactores para la señalización celular; o ser exportados.

Membranas biológicas

Otra función igualmente importante de los lípidos es la de ser constituyentes de las membranas biológicas o plasmáticas. La estructura básica de estas membranas es una bicapa lipídica formada por fosfolípidos. Estas moléculas tienen un carácter anfipático, poseen una región polar, hidrofílica (la cabeza), y otra no polar, hidrofóbica o lipofílica (las dos colas) (Figura N° 2). Esta característica hace posible que los fosfolípidos interactúen de manera simultánea con sustancias polares y no polares. Además, esta propiedad les permite constituirse en las moléculas claves de las membranas celulares.

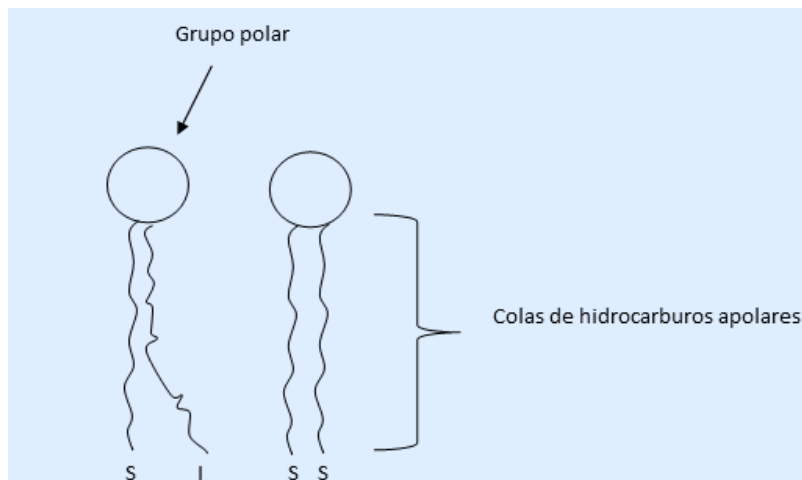


Figura N° 2. Representación esquemática de un fosfolípido. El grupo de cabeza polar es hidrofílico y las colas son hidrofóbicas. Los ácidos grasos en las colas están saturados (S) o insaturados (I).

Normalmente, los ácidos grasos saturados están unidos al carbono 1 del glicerol y los insaturados al carbono 2. Fuente: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Rodwell VW, Weil PA (editores). *Harper Bioquímica ilustrada*. 28 ed. México DF: McGraw Hill; 2010.

En una solución acuosa, los fosfolípidos tienden a formar espontáneamente bicapas, con la región polar orientada hacia el exterior, en contacto con la fase acuosa a ambos lados, y la región no polar orientada hacia el interior, formando el centro hidrofóbico de la bicapa, y alejada del agua (Figura N° 3). Las regiones no polares de los lípidos se agrupan entre sí a través de interacciones hidrofóbicas. Estas interacciones se fortalecen reduciendo el número de moléculas de agua que rodean a la región de las colas hidrofóbicas y alcanzan estabilidad termodinámica, permitiendo la formación de bicapas lipídicas.

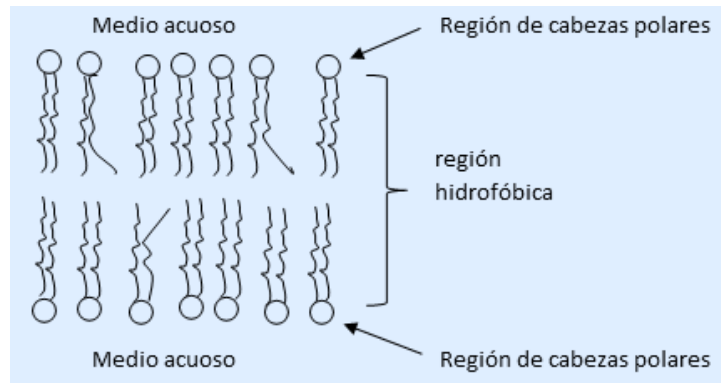


Figura N° 3. Diagrama de la disposición de los fosfolípidos formando una bicapa lipídica. Las colas de los ácidos grasos crean una región central hidrofóbica, oculta del agua, mientras que las cabezas polares forman dos zonas hidrofílicas en contacto con el medio acuoso. La presencia de ácidos grasos insaturados disminuye el empaquetamiento de la membrana, aumentando la fluidez de esta. Fuente: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Rodwell VW, Weil PA (editores). *Harper Bioquímica ilustrada*. 28 ed. México DF: McGraw Hill; 2010.

Las proteínas también forman parte de dicha estructura; de hecho, constituyen alrededor de la mitad de la masa de la membrana plasmática. Algunas sobresalen de la membrana por alguno de los dos lados y otras sobresalen por ambos lados (Figura N° 4). Por lo general, las partes extracelulares de los lípidos y de las proteínas están frecuentemente glicosiladas.

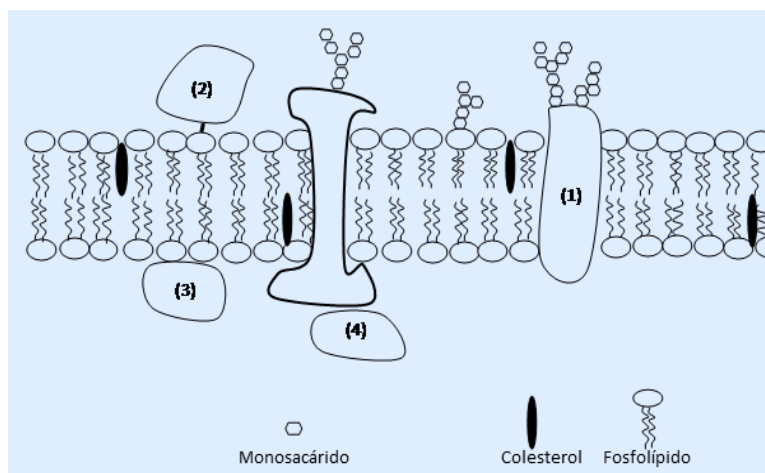


Figura N° 4. Diagrama esquemático de la estructura básica de la membrana plasmática. A la bicapa lipídica de fosfolípidos se adicionan moléculas de colesterol y proteínas. Las proteínas pueden atravesar la membrana (1), anclarse a lípidos de la membrana (2) o asociarse periféricamente con la membrana por atracciones electrostáticas (3). Además, pueden darse interacciones proteína-proteína del lado citosólico (4) o extracelularmente (no mostrado). Los lípidos de la cara externa y los dominios proteicos extracelulares pueden estar glicosilados. Fuente: de la Serna JB, Schütz GJ, Eggeling C, Cebecauer M. There is no simple model of the plasma membrane organization. *Front Cell Dev Biol*. 2016; 4: 106.

La orientación de las proteínas en la bicapa no es homogénea, originando una asimetría; de tal forma, los dos lados o capas de la membrana son diferentes entre sí, tanto en composición como en función. A la vez, existe otra asimetría originada por un

movimiento desigual de cargas eléctricas a través de la membrana, dando lugar a un potencial eléctrico. Esta asimetría de cargas permite un número de procesos celulares vitales para la célula. Aun en la ausencia de iones, la distribución asimétrica de los lípidos en la bicapa puede generar un potencial de membrana.

Los investigadores Trimble y Grinstein (2) mencionan diversos mecanismos celulares capaces de generar y mantener la asimetría en las membranas biológicas. Entre ellos pueden citarse: la presencia de uniones estrechas entre las células adyacentes; el transporte activo de moléculas que origina una concentración diferencial de componentes; la asociación de proteínas de membrana con proteínas del citoesqueleto, con el retículo endoplásmico o con moléculas de la matriz extracelular; la repulsión o atracción eléctrica entre proteínas móviles de la membrana; las agrupaciones de proteínas que dificultan o bloquean el paso de componentes móviles de la membrana; la presencia de microdominios dentro de la membrana; entre otros.

Según su localización o interacción con la bicapa lipídica, se reconocen tres tipos de proteínas:

- 1) Proteínas integrales, asociadas fuertemente a la membrana por medio de interacciones hidrofóbicas entre los lípidos de la membrana y los dominios hidrofóbicos de las proteínas.
- 2) Proteínas periféricas, asociadas en forma más débil a la membrana, por medio de enlaces iónicos y de hidrógeno entre los dominios hidrofílicos de las proteínas y los grupos polares de los lípidos de la membrana.
- 3) Proteínas anfitrópicas, encontradas en el citosol y en asociación con la membrana. La interacción de las proteínas de membrana con las moléculas lipídicas es crítica para su estabilidad y plegamiento.

En el caso de los fosfolípidos, se encuentran en la membrana plasmática cuatro principales: fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS) y esfingomielina (SM). La capa u hoja externa de la membrana plasmática consiste esencialmente de PC y SM, mientras que la PE y la PS son los fosfolípidos predominantes en la capa interna, donde también se localiza un quinto fosfolípido, el fosfatidilinositol. A parte de esos fosfolípidos, la membrana contiene glicolípidos y colesterol. Este último puede representar hasta el 40 % del total de los lípidos.

La relación proteína-lípido en las membranas celulares es aproximadamente de 1:40. Esta relación puede variar de manera significativa según el tipo celular. Por lo general, las membranas metabólicamente activas son más ricas en proteínas.

Flexibilidad y fluidez

Los diferentes cambios en la composición de los ácidos grasos de los fosfolípidos resultan en cambios en las propiedades fisicoquímicas de la bicapa, tales como la flexibilidad y la fluidez. En la mayoría de los casos, los fosfolípidos tienen un ácido

graso saturado en la posición 1 y uno insaturado en la posición 2 del glicerol. Los dobles enlaces en los ácidos grasos están en configuración *cis*, produciendo una torsión en la cadena hidrocarbonada. Esta torsión ocasiona que estos ácidos en la membrana no se empaquen tan estrechamente, como sí ocurre con los ácidos grasos saturados, produciendo agregados o estructuras fluidas y flexibles.

Flexibilidad

A nivel visual, los dos ácidos grasos de una molécula de fosfolípido semejan una forma cilíndrica, con un área de superficie denominada como "A". La insaturación comparada con la saturación resulta en un valor mayor de A. El cambio de cadenas acilo saturadas por cadenas *cis* mono o poliinsaturadas en un modelo de membrana incrementa el área (A) por aproximadamente 15 %, lo que implica un aumento en la distancia entre las cadenas hidrocarbonadas. Debido a que las fuerzas atractivas de van der Waals disminuyen en $1/r^6$, el incremento en la distancia entre las cadenas hidrocarbonadas reduce esta fuerza atractiva intermolecular entre las cadenas de ácidos grasos, ocasionando una mayor flexibilidad de la membrana y una menor rigidez.

La flexibilidad de la membrana (determinada mediante el índice de insaturación) permite que ciertos lípidos puedan deformar la estructura plana de la bicapa mediante torsiones, cambiando su curvatura. Esto permite los procesos de endo/exocitosis, que son iniciados por una torsión de la membrana inducida por proteínas y por la hidrólisis de ATP/GTP. Cabe destacar que la membrana plasmática tiene la capacidad de formar extensiones especializadas con una gran curvatura para cumplir funciones específicas; por ejemplo, la formación de microvilli en los enterocitos para una captación eficiente de nutrientes o de nanotubos de membrana para la comunicación intercelular. Un fenómeno estrechamente relacionado es el efecto del grado de insaturación de la bicapa sobre la tensión superficial. Un fuerte empaquetamiento de la cadena hidrocarbonada asegura una mínima exposición del interior hidrofóbico con el agua, ocasionando una tensión de membrana positiva, que tiende a contraer la bicapa. La presencia de ácidos grasos *cis* insaturados decrece el empaquetamiento fuerte y consecuentemente decrece la tensión de membrana positiva.

Fluidez

En general, la membrana es fluida, pues la mayoría de las interacciones entre sus componentes son no covalentes, permitiendo a las proteínas y a los lípidos un movimiento lateral, en el mismo plano o eje longitudinal de la membrana.

Además, la membrana plasmática está en continuo movimiento, creando una estructura dinámica. En este punto es importante mencionar que el término "fluidez" para las membranas biológicas es similar al término "viscosidad" y depende de la composición de la membrana. La presencia de proteínas integrales de membrana incrementa la viscosidad local, en su inmediata vecindad, reduciendo la movilidad de los constituyentes de la membrana.

En los ácidos grasos saturados, la organización lineal de las colas hidrocarbonadas hace que las moléculas queden estrechamente empaquetadas en la bicapa lipídica de la membrana, por lo que hay una menor fluidez. En los ácidos grasos insaturados, hay una flexión o curvatura que genera una estructura más abierta; menos empaquetada. La estructura desordenada originada por la presencia de ácidos grasos insaturados con dobles enlaces *cis* y, por tanto, con cadenas hidrocarbonadas flexionadas, hace que la bicapa tenga una mayor fluidez.

Ante la presencia de colesterol, el orden y la rigidez de la membrana pueden verse incrementados.

Se debe tener presente que los componentes lipídicos siempre están en movimiento, en mayor grado en las bicapas más fluidas y en menor grado en las más rígidas. Hay muy poca tendencia de las moléculas lipídicas para migrar de una capa a otra capa de la bicapa lipídica, aunque esto ocurre ocasionalmente. En contraste, el movimiento lateral de las moléculas lipídicas dentro de la misma monocapa es frecuente, sobre todo en las capas más fluidas.

Con el calor las bicapas se vuelven menos ordenadas, las bicapas ordenadas se vuelven menos ordenadas y las que son relativamente desordenadas se desordenan aún más. Esta transición se da a una temperatura característica, siendo más alta para las membranas que cuentan con mayor orden y rigidez, y más baja para las membranas relativamente fluidas y desordenadas.

Balsas lipídicas

Las cadenas o colas hidrocarbonadas de una capa se interdigitan en el espacio de la otra capa. Este acoplamiento puede ser reducido por el colesterol. Para conocer bien el efecto de este fenómeno de acoplamiento o interdigitación entre las dos capas sobre las propiedades y las funciones de las membranas, se debe tener claro que las membranas delimitan y mantienen la individualidad de la célula y de las organelas. También sirven para almacenar y transducir energía en forma de gradientes electroquímicos. Además, son centros organizadores de funciones tales como el metabolismo y la señalización intracelular, y son estructuras claves en la biología celular.

La membrana no es una estructura homogénea ni azarosa, sino que más bien es altamente asimétrica, con diferente composición de lípidos y proteínas en las dos caras o con capas organizadas, para facilitar funciones celulares específicas.

En la membrana se forman dominios o grupos definidos de lípidos que pueden diferenciarse de su entorno dentro de la misma membrana. Entre estos dominios destacan las balsas lipídicas ("*lipid rafts*"), formadas por la unión o asociación preferencial del colesterol con los esfingolípidos. A estos "*lipid rafts*" pueden asociarse diversas proteínas, por lo que se considera que pueden funcionar como plataformas, enriquecidas en colesterol y esfingolípidos, dentro de la membrana plasmática, para la señalización o internalización de diversos mensajes extracelulares.

Estas plataformas o dominios no deben verse simplemente como maneras de activar o inhibir la actividad de las proteínas incluidas dentro del dominio. El concepto emergente es que la membrana utiliza diversas vías o modos para regular finamente la función de las proteínas, y una de estas maneras es por medio de la creación de dominios a los que se asocian diversas proteínas en una forma específica. Un ejemplo de lo anterior es la asociación de las proteínas Ras con la membrana para diversificar y optimizar sus funciones.

Sezgin y colaboradores (3) indican que el pequeño tamaño y la vida media corta *in vivo* de estos dominios complican la medición directa de sus propiedades en las células vivas. Valga decir que el tamaño y la vida media de estos dominios no son constantes y pueden variar según las circunstancias del momento.

La función más obvia de estos dominios es la de segregar elementos específicos para regular sus interacciones con otros componentes de la membrana y su actividad.

La primera vía de señalización asociada con las balsas lipídicas conocida fue la señalización a través de la inmunoglobulina E (IgE).

Otras funciones de los lípidos

El colesterol no es solo una molécula presente en las membranas biológicas, también es la molécula base para la síntesis de diversas hormonas (mineralocorticoides, glucocorticoides, estrógenos y andrógenos) implicadas en diferentes acciones del metabolismo.

El ácido araquidónico, un ácido graso de 20 carbonos y cuatro dobles enlaces, es la base para la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Entre las funciones de las prostaglandinas están el control de la presión arterial, la estimulación de la contracción del músculo liso y la inducción de la inflamación. Además, inhiben la agregación plaquetaria. Los leucotrienos, por su parte, poseen la capacidad de causar constricción del músculo liso, sobre todo en los pulmones; mientras que los tromboxanos, especialmente el miembro más estudiado, el tromboxano A₂, causan la agregación plaquetaria y la contracción del músculo liso. También hay lípidos que actúan como segundos mensajeros dentro de las vías de señalización celular, como el diacilglicerol, que funciona como un activador de la protein quinasa C.

A la vez, los lípidos actúan como moléculas reguladoras de la síntesis de algunos compuestos. Un caso muy conocido es el colesterol, que actúa como regulador de su propia síntesis y del principal receptor de membrana encargado de captar a la lipoproteína LDL (LDLR). También los ácidos grasos regulan vías de señalización que controlan la expresión de factores de transcripción o la fosforilación, la ubiquitinación o el corte proteolítico de diversos factores de transcripción. Mediante este control pueden regular la expresión de diversos genes.

Los lípidos no polares, por otra parte, actúan como aislantes eléctricos, lo que permite la propagación rápida de las ondas de despolarización a lo largo de los nervios

mielinizados. En este caso tienen una función vital en la transmisión de los impulsos nerviosos.

Otros lípidos actúan como activadores de plaquetas, como el llamado factor activante de plaquetas (PAF, del inglés “*platelet-activating factor*”), que promueve la agregación y la degranulación plaquetaria como parte del fenómeno de la coagulación.

Adicionalmente, en el proceso de la coagulación los fosfolípidos proveen la superficie activada para que pueda sintetizarse la malla de fibrina característica de la última etapa de la coagulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Onal G, Kutlu O, Gozuacik D, Dokmeci Emre S. Lipid droplets in health and disease. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 128.
2. Trimble W, Grinstein S. Barriers to the free diffusion of proteins and lipids in the plasma membrane. *J Cell Biol.* 2015; 208(3): 259-271.
3. Sezgin E, Levental I, Mayor S, Eggeling C. The mystery of membrane organization: composition, regulation and physiological relevance of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017; 18(6): 361-374.
4. Chavan TS, Muratcioglu S, Marszalek R, Jang H, Keskin O, Gursoy A, Nussinov R, Gaponenko V. Plasma membrane regulates Ras signaling networks. *Cell Logist.* 2015; 5(4): e1136374.
5. de la Serna JB, Schütz GJ, Eggeling C, Cebecauer M. There is no simple model of the plasma membrane organization. *Front Cell Dev Biol.* 2016; 4: 106.
6. Greenberg A, Coleman RA, Kraemer FB, McManaman JL, Obin MS, Puri V, Yan QW, Miyoshi H, Mashek DG. The role of lipid droplets in metabolic disease in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2011; 121(6): 2102-2110.
7. Itabe H, Yamaguchi T, Nimura S, Sasabe N. Perilipins: a diversity of intracellular lipid droplet proteins. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 83.
8. Jump D, Tripathy S, Depner CM. Fatty acid-regulated transcription factors in the liver. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33: 249-269.
9. Murray RK, Granner DK. Membranas: estructura y función. En: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Rodwell VW, Weil PA (editores). *Harper Bioquímica ilustrada*. 28 ed. México DF: McGraw Hill; 2010. p. 406-424.
10. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of biochemistry*. 5 ed. New York: WH Freeman and Company; 2008.
11. Ray S, Kassar A, Busija A, Rangamani P, Patel HH. The plasma membrane as a capacitor for energy and metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2016; 310(3): C181-C192.
12. Rutkowski J, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol.* 2015; 208(5): 501-512.
13. Stein E, Myers G. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. En: Burtis CA, Ashwood ER (editores). *Tietz textbook of clinical chemistry*. 2 ed. Philadelphia, USA: WB Saunders; 1994. P. 1002-1093.
14. Walther TC, Farese RV. Lipid droplets and cellular lipid metabolism. *Annu Rev Biochem.* 2012; 81: 687-714.
15. Weijers R. Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2012; 8(5): 390-400.
16. Weijers R. Membrane flexibility, free fatty acids, and the onset of vascular and neurological lesions in type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* 2016; 15: 13.
17. Yang N, Hinner MJ. Getting across the cell membrane: an overview for small molecules, peptides, and proteins. *Methods Mol Biol.* 2015; 1266: 29-53.

CAPÍTULO 2. LIPOPROTEÍNAS

INTRODUCCIÓN

La naturaleza ha ideado diferentes formas de transportar los lípidos hidrofóbicos en el ambiente acuoso de los fluidos corporales. En el lumen intestinal, los ácidos biliares solubilizan los lípidos de la dieta, como también otras moléculas hidrofóbicas, facilitando su transporte a la membrana del enterocito y su posterior absorción. Intracelularmente, varias proteínas transportan lípidos hacia y dentro de los compartimentos celulares específicos. En el fluido extracelular los lípidos son movilizados entre los tejidos por emulsiones específicas de lípido y proteína, conocidas como lipoproteínas.

Las lipoproteínas son partículas supramoleculares, con dos regiones bien definidas: una superficie anfipática y un centro hidrofóbico formado por lípidos neutros (triglicéridos y ésteres de colesterol). La capa superficial contiene una combinación de fosfolípidos, colesterol libre y proteínas anfipáticas en contacto con el medio acuoso circundante.

Los componentes proteicos de las lipoproteínas son conocidos como apolipoproteínas. Estas proteínas son moléculas anfipáticas capaces de interactuar con lípidos y con el ambiente acuoso del plasma. Algunos autores han descrito dos tipos principales de apolipoproteínas: uno que posee primordialmente estructura secundaria de hoja β (beta), que se asocia con gotas lipídicas de forma irreversible y crea lipoproteínas de baja densidad; y otro que consiste de hélices α (alfa) y se asocia reversiblemente con gotas lipídicas. La mayoría de proteínas del segundo tipo forman partículas lipoproteicas de alta densidad.

En la actualidad se conocen seis clases principales de apolipoproteínas: A, B, C, D, E y H. En general, a estas se les asignan dos funciones principales: el transporte y la redistribución de lípidos entre varios tejidos, y el ser cofactores de enzimas en el metabolismo lipídico. Una función adicional involucra el mantenimiento de la estructura de las lipoproteínas.

TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS

La cantidad de lípidos y de proteínas en las partículas lipoproteicas varía de manera considerable y afecta a su densidad. Se tiene claro que a mayor diámetro, mayor contenido de lípidos, y entre mayor sea su contenido de lípidos con respecto al de proteínas, menor es su densidad.

Tradicionalmente, se describen cuatro tipos de lipoproteínas definidas en principio por su densidad, composición y tamaño (Cuadro N° 1):

- Quilomicrones.
- VLDL (del inglés “*very low-density lipoprotein*”).

- LDL (del inglés “*low-density lipoprotein*”).
- HDL (del inglés “*high-density lipoprotein*”).

Cuadro N° 1. Características principales de las lipoproteínas plasmáticas

	QM	VLDL	IDL	LDL	HDL ₂	HDL ₃
Densidad (g/ml)	< 0.95	0.95 - 1.006	1.006 - 1.019	1.019 - 1.063	1.063 - 1.125	1.125 - 1.210
Diámetro (nm)	75 -1200	30 - 80	25 - 35	18 - 25	10 - 20	5 - 10
Lípidos (% de peso)	99 - 98	93 - 90	90 - 88	80 - 78	67 - 65	45 - 43
Proteína (% ps)	1 - 2	7 - 10	10 - 12	20 - 22	33 - 35	55 - 57
TG (% ps)	85 - 88	50 - 55	25 - 30	10 - 15	5 - 15	3 - 13
Colesterol E (% ps)	3	12 - 15	32 - 35	37 - 48	20 - 30	15 - 30
Colesterol NE (%ps)	1	8 - 10	8 - 10	8 - 10	5 - 10	2 - 6
Fosfolípidos (% ps)	8	18 - 20	25 - 27	20 - 28	32 - 43	26 - 46
Lipoproteínas principales	B48, AI, A-IV, E, CI, CII, CIII	B100, E, CI, CII, CIII	B100, E	B100	AI, AII, E, CI, CII, CIII	AI, AII, E, CI, CII, CIII

QM: quilomicrón; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; E: esterificado; NE: no esterificado; % ps: porcentaje peso seco.

Fuente: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Rodwell VW, Weil PA (editores). *Harper Bioquímica ilustrada*. 28 ed. México DF: McGraw Hill; 2010.

Cada tipo de lipoproteína es sintetizado y secretado por un órgano característico y posee funciones definidas. A pesar de tener orígenes diversos, todas las lipoproteínas están interrelacionadas entre sí.

Quilomicrones

Las células intestinales sintetizan y secretan los quilomicrones (QM) en el estado posprandial, después de una ingesta de alimentos. Los QM son partículas heterogéneas, ricas en lípidos (consisten de 80-95 % de triglicéridos -TG-) y poseen un diámetro entre 75 y 450 nm. Tienen un centro de TG y ésteres de colesterol rodeado por una monocapa de fosfolípidos y proteínas específicas asociadas.

Nakajima y colegas (1) indican que las partículas de QM que contienen ApoB-48 son secretadas continuamente por el enterocito, y que en los momentos de disponibilidad excesiva de TG (estado posabsortivo) se producen QM de mayor tamaño. Al respecto, destaca la producción continua de esta lipoproteína, aunque la secreción principal

ocurre después de la absorción de los lípidos, cuando hay una mayor disponibilidad de TG y de lípidos en general.

El tamaño de la partícula de QM depende de la tasa de absorción de la grasa y del tipo y cantidad de grasa absorbida. En ese sentido, cabe mencionar que la composición de los ácidos grasos de los TG presentes en los QM refleja la composición de la grasa de la dieta.

Los lípidos absorbidos luego de una comida (ácidos grasos y monoacilglicéridos) se adhieren a las proteínas de unión a ácidos grasos (FABP, del inglés “*fatty-acid-binding protein*”) y son enviados al retículo endoplásmico para su esterificación y su empaquetamiento, para originar la partícula de quilomicrón.

El ensamblaje de los QM empieza con la translocación de la ApoB-48 naciente dentro del lumen del retículo endoplásmico, mientras aún permanece unida al polisoma y antes de que se complete su síntesis. Dentro del lumen de esta organela, la ApoB-48 sufre una lipidación mediada por la MTP (del inglés “*microsomal triacylglycerol transfer protein*”). En este paso, la MTP facilita el transporte de gotas lipídicas hacia la ApoB.

La fusión de la apolipoproteína naciente con la LD origina un prequilomicrón. Esta partícula primordial sale del retículo endoplásmico por medio de una vesícula de transporte (PCTV, del inglés “*prechylomicron transport vesicle*”) y llega al complejo de Golgi para finalizar su maduración, con más adición de lípidos y de proteínas (Apo A-I, entre otras), para luego ser secretada hacia el sistema linfático y posteriormente alcanzar el torrente sanguíneo.

La lipidación en Golgi también es mediada por la MTP, una proteína heterodimérica expresada en forma abundante en los enterocitos del intestino delgado y en los hepatocitos. Su función consiste en transferir TG para facilitar el plegamiento óptimo de la ApoB naciente. La MTP también puede transferir otras clases de lípidos como colesterol esterificado, colesterol libre y fosfolípidos.

ApoB-48

La ApoB-48 es la forma predominante de ApoB expresada en el intestino delgado. Tanto la ApoB-100, principal apolipoproteína de la VLDL y de la LDL, como la ApoB-48 son codificadas por el mismo gen, pero la apolipoproteína ApoB-48 es generada como resultado de un proceso postranscripcional llamado “editaje del ARN”. Este editaje convierte una citosina en uracilo, dando origen a un codón de terminación prematuro, produciendo una forma truncada, o más corta, de la proteína madre (Figura N° 1). El gen APOB de los mamíferos produce un transcrito de ARN mensajero de aproximadamente 14 kb. En el intestino delgado, en el ARN mensajero, se produce un cambio de citosina a uracilo en el nucleótido 6666, mediado por ApoB-ec-1, que genera un codón de terminación prematuro (UAA), permitiendo la producción de la apolipoproteína ApoB-48. El transcrito de ARN mensajero no editado produce la ApoB-100 a nivel de hígado.

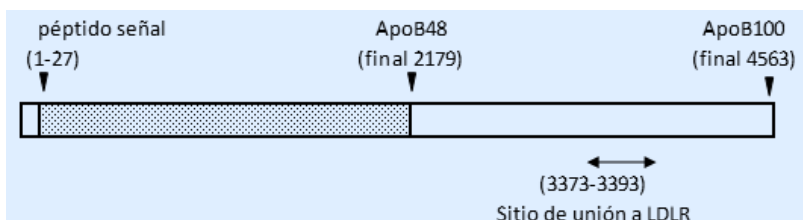


Figura N° 1. Esquema del gene de ApoB-100, indicando la región C-Terminal de ApoB-48, el C-Terminal de ApoB-100 y el sitio de unión al LDLR. Fuente: Elmore BO, Triplett KD, Hall PR. Apolipoprotein B48, the structural component of chylomicrons, is sufficient to antagonize *Staphylococcus aureus* quorum-sensing. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0125027.

Catabolismo de los quilomicrones

Una vez en circulación, el quilomicrón adquiere ApoC-II y ApoE a partir de la HDL, dando origen a una partícula madura. La lipoproteína HDL se considera como un reservorio de las apolipoproteínas ApoCs y ApoE, que son transferidas en circulación entre la HDL y las lipoproteínas ricas en TG (QM y VLDL) y que resultan esenciales para el proceso metabólico de los quilomicrones.

El primer paso del catabolismo de los QM es la unión de la partícula a la superficie endotelial, un proceso llamado marginación y que requiere que la enzima lipoproteinlipasa (LPL) esté unida a la GPIHBP1 (del inglés “*glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1*”).

En los tejidos extrahepáticos, a nivel sanguíneo, especialmente en el músculo esquelético, corazón y tejido adiposo, los QM sufren la hidrólisis de sus TG por medio de la enzima LPL, perdiendo la mayoría de sus TG, mientras la ApoC-II es transferida a partículas de HDL (Figura N° 2). El resultado es una partícula de menor tamaño y menor contenido de TG, llamada remanente de quilomicrón (R-QM). El destino de esta partícula es su remoción a nivel hepático.

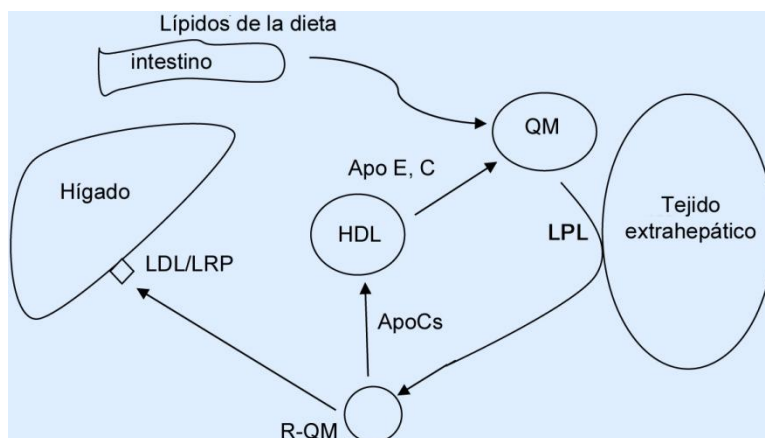


Figura N° 2. Metabolismo de los quilomicrones (QM). Después de la ingesta, el intestino produce y secreta QM a partir de los lípidos exógenos. En los tejidos extrahepáticos la LPL hidroliza los TG de los QM, originando los remanentes de QM (R-QM), los cuales son captados a nivel hepático para su eliminación a través de LDLR y LRP, principalmente.

Los ácidos grasos liberados durante la hidrólisis son captados a nivel celular por medio de la proteína receptora CD36. Al respecto, cabe destacar que no todos los ácidos grasos liberados por la LPL son captados a nivel celular; algunos retornan a la sangre como ácidos grasos libres (AGL). Los investigadores Savonen y colaboradores (2) señalan que hay evidencia de que la fracción de ácidos grasos que queda como AGL es grande. Esto lo corroboraron mediante un estudio efectuado con ratas, en el que al ser perfundidos los QM a través del tejido adiposo y mamario, 45 y 35 % de los AG liberados, respectivamente, no fueron captados a nivel celular y quedaron como AGL.

Depuración de Remanentes de QM

Los remanentes de QM (partículas de menor tamaño, menor contenido de TG y de ApoCs y mayor de colesterol esterificado y de ApoE) son captados a nivel de la superficie de los hepatocitos, por medio del receptor de la LDL (LDLR, del inglés "*low-density lipoprotein receptor*"), de la proteína 1 relacionada al receptor de LDL (LRP1, del inglés "*low density lipoprotein receptor-related protein 1*") y de los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG). La captación del remanente ocurre mediante una endocitosis mediada por el receptor.

La ApoE, presente en los remanentes, es crítica para la unión a sus receptores hepáticos y por ende, es necesaria para la depuración de los remanentes. De hecho, antes de ser depurada a nivel hepático, la partícula remanente adquiere moléculas extra de ApoE. También la apolipoproteína ApoA-V ha sido implicada en la depuración de los remanentes de QM y de VLDL.

Como se verá más adelante, esta misma vía de eliminación es seguida por los remanentes de VLDL.

Lipoproteinlipasa (LPL)

Las partículas de QM son rápidamente hidrolizadas por la LPL. La lipasa rompe cerca de 1 000 enlaces éster por segundo y al menos 10 moléculas de LPL actúan sobre la partícula de quilomión. Además, la enzima hidroliza de preferencia los enlaces éster de las posiciones 1 y 3 de los TG. En consecuencia, después de unos pocos minutos, la partícula remanente se desprende, pues tiene menor afinidad por la LPL, y retorna a la sangre. El siguiente destino de esta partícula remanente es su remoción a nivel hepático.

La molécula GPIHBP1 se une a la LPL madura en la superficie celular y la lleva al sitio luminal capilar, donde ejerce su acción. De tal forma, este gen (que se expresa en los mismos tejidos donde se expresa la LPL: músculo esquelético, tejido adiposo y corazón) juega un papel muy importante en la hidrólisis de TG, aportando el sitio de unión para la LPL y los QM.

En pacientes con deficiencia de GPIHBP1, la LPL nunca alcanza el lumen capilar, resultando en una severa hipertrigliceridemia (> 1 000 mg/dl). Además, se han identificado muchas mutaciones sin sentido en el gen de GPIHBP1, que causan

quilomicronemia. Todas ellas bloquean la capacidad de unión de GPIHBP1 a la LPL, impidiendo su transporte al lumen capilar.

Por otra parte, se ha demostrado experimentalmente que la eliminación de ciertos aminoácidos inhibe del todo la capacidad de GPIHBP1 de unir LPL y QM.

Regulación de la actividad de la lipoproteinlipasa

La LPL se considera la enzima clave de la hidrólisis de los TG de las lipoproteínas ricas en TG (quilomicrones y VLDL). Los productos de la reacción mediada por la LPL, ácidos grasos y monoacilglicerol, son manejados diferencialmente a nivel local según el estado hormonal y nutricional, así como las necesidades energéticas.

En general, se conocen por lo menos 10 productos de genes que gobiernan la secreción y la actividad de la LPL (Cuadro N° 2). Cabe destacar que esta enzima es expresada principalmente en tejidos que oxidan o almacenan los ácidos grasos en grandes cantidades, tales como el corazón, el músculo esquelético y el tejido adiposo.

Cuadro N° 2. Proteínas reguladoras de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL)

Proteína	Efecto sobre la actividad de la LPL
LPL	Referencia
LMF1	Promueve
GPIHBP1	Promueve
ApoC-I	Inhibe
ApoC-II	Promueve
ApoE (Isoforma E2)	inhibe
ApoC-III	Inhibe
ApoA-V	Promueve
ANGPTL3	Inhibe
ANGPTL4	Inhibe
ANGPTL5	Inhibe

Fuente: Hegele RA. Multidimensional regulation of lipoprotein lipase: impact on biochemical and cardiovascular phenotypes. *J Lipid Res.* 2016; 57(9): 1601-1607.

Como puede verse, varias apolipoproteínas ejercen efectos directos o indirectos sobre la LPL. La Apo C-I, por ejemplo, ha sido reportada como un inhibidor, pues impide la unión de la lipoproteína a la LPL; además, vuelve a esta enzima más susceptible al efecto interferente de la ANGPTL4 (del inglés “*angiopoietin-like proteins*”).

La ANGPTL4, otro inhibidor de la LPL, pertenece a una familia de proteínas que son estructuralmente similares a la angiopoyetina. Todas las ANGPTLs tienen un dominio N-terminal enrollado, una región ligadora y un dominio C-terminal similar al fibrinógeno. Estas proteínas son expresadas en muchos tejidos, incluyendo hígado, corazón, tejido adiposo, riñones, músculo esquelético, sistema vascular y sistema hematopoyético, y se les asocia al metabolismo lipídico, la angiogénesis y la inflamación. Hasta el momento han sido descubiertas ocho ANGPTLs, desde la ANGPTL1 hasta la ANGPTL8.

La proteína ANGPTL3 es un polipéptido de 460 aminoácidos, con una secuencia peptídica señal, un dominio N-terminal helicoidal y un dominio globular C-terminal de homología al fibrinógeno. Esta proteína es expresada exclusivamente en el hígado y secretada a la circulación, donde sufre un corte proteolítico por convertasas de proproteínas hepáticas. La expresión de la ANGPTL3 es afectada por muchos factores, siendo un blanco directo del factor de transcripción LXR (del inglés “*liver X receptor*”). Además, la insulina puede reducir la expresión de la proteína mencionada.

La función de la ANGPTL3 es inhibir la actividad de las enzimas LPL y EL (del inglés “*endothelial lipase*”). La EL, localizada en el lumen de las células endoteliales, es más específica hidrolizando fosfolípidos de las lipoproteínas, en especial de la partícula de HDL, que TG. Esta acción inhibitoria sobre la EL puede explicar el fenómeno de un nivel de colesterol HDL disminuido en ratones con deficiencia de ANGPTL3 y en individuos portando una mutación de pérdida de función en el gene ANGPTL3. En estos individuos se observan actividades incrementadas de las enzimas LPL y EL.

Tikka y Jauhiainen (3) señalan los efectos sobre el metabolismo lipídico en los casos donde hay un nivel o actividad reducida de ANGPTL3: mayor actividad de las enzimas LPL y EL, disminución de la lipólisis adipocítica y menor secreción de la lipoproteína VLDL. La lipidación reducida de las partículas de VLDL en casos de deficiencia de ANGPTL3 puede ser causada por una menor provisión de ácidos grasos hacia el hígado, debido a la disminución de la lipólisis.

Aquí es importante considerar que el proceso de tránsito diferencial de los TG es determinado principalmente por la LPL. Luego de la alimentación, la actividad de la LPL aumenta en el adipocito y declina en el músculo. En los períodos de ayuno la LPL disminuye su actividad en el tejido adiposo y aumenta en el músculo esquelético. El investigador Ren Zhang (4) presenta un modelo que explica este proceso diferencial de tránsito de los TG entre los distintos órganos o tejidos. De acuerdo con este modelo, la ANGPTL8 activa a la ANGPTL3, en una manera endocrina, para inhibir a la LPL en el corazón y en el músculo esquelético, mientras la ANGPTL4, mediante especies intracelulares y circulantes, inhibe la actividad de la LPL en el tejido adiposo. En el ayuno la actividad de la ANGPTL4 aumenta y disminuye la de la ANGPTL8, dando como resultado una actividad de LPL reducida en el adipocito y aumentada en el músculo esquelético y en el corazón; en estas condiciones, los TG son dirigidos hacia los músculos y el corazón para su oxidación. En el estado de alimentación reduce la actividad de la ANGPTL4 e incrementa la de ANGPTL8; bajo estas condiciones aumenta la actividad de la LPL en el tejido adiposo y disminuye en el músculo y

corazón. En este caso, los TG son dirigidos hacia los adipocitos para su almacenamiento. En el modelo la ANGPTL3 requiere de la ANGPTL8 para unirse e inhibir a la LPL, un hecho que ha sido corroborado experimentalmente.

De lo anterior emerge la visión de que las ANGPTLs son reguladores importantes del metabolismo lipídico, en particular como inhibidores de la LPL. Sin embargo, debe mencionarse que el mecanismo de acción de cada una de estas proteínas aún no se ha dilucidado claramente.

Puede notarse que el estado nutricional (ayuno o alimentación) y hormonal juega un papel central en la regulación de la expresión o actividad de la LPL en el tejido adiposo. En condiciones de alimentación la LPL se encuentra elevada debido al efecto dominante de la insulina, ocasionando una toma aumentada de ácidos grasos por parte de los adipocitos. A este efecto se le suma la acción de las ANGPTLs para ocasionar una menor actividad de la LPL a nivel cardíaco y de músculo esquelético. Además, hay una modulación específica de tejido de la actividad de la LPL relacionada con el frío y el calor.

Al igual que la LPL, la expresión de las apolipoproteínas y de las ANGPTLs también depende del estado nutricional y hormonal, dando lugar a una regulación muy compleja y multidimensional de la LPL.

Por otra parte, se encuentran la ApoC-II, considerada como un cofactor necesario para la activación de la LPL, y la ApoC-III, un inhibidor de esta. Ambas moléculas pueden hallarse en la partícula lipoproteica, por lo que se postula que el efecto neto (activación o inhibición) depende de la proporción existente entre ambas apolipoproteínas. La ApoC-III es secretada por el hígado y el intestino, y circula unida a QM, VLDL y HDL; esta proteína es reconocida como una molécula multifacética involucrada en diferentes procesos metabólicos relacionados con los TG; promueve la síntesis y la secreción de VLDL, y puede inhibir a la LPL y retardar la depuración hepática de los remanentes de QM y de VLDL. Esta última acción la lleva a cabo interfiriendo en la unión de la ApoB o ApoE de los remanentes con los receptores hepáticos de depuración de estos. Un aumento de la ApoC-III se asocia con hipertrigliceridemia y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La pérdida de la función del gen APOC3, que codifica a la ApoC-III, confiere protección contra la enfermedad cardíaca coronaria, confirmando su papel en la aterosclerosis.

Por otro lado, está la ApoA-V, una apolipoproteína producida y secretada a nivel hepático, que facilita la acción de la LPL. La pérdida de la función de la ApoA-V se correlaciona positivamente con los TG plasmáticos elevados y con un riesgo cardiovascular aumentado.

Otra apolipoproteína con efecto sobre la LPL es la ApoE, la cual en su isoforma E2 inhibe a la LPL. La homocigocidad de la isoforma E2 de la ApoE se asocia con hiperlipidemia, caracterizada por niveles aumentados de los remanentes de QM y de VLDL, aterosclerosis temprana y xantomatosis.

VLDL

La VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) es ensamblada en el hígado, de donde es secretada de forma continua. Dentro de su composición predominan los TG, que forman el centro hidrofóbico de la partícula. Estos TG hepáticos derivan de tres fuentes:

1. Captación de ácidos grasos libres circulantes producto de la lipólisis en el tejido adiposo.
2. Captación de remanentes de VLDL y de quilomicrones, con su contenido residual de TG.
3. Síntesis hepática de ácidos grasos (lipogénesis).

En general, existen dos tipos de VLDL: la VLDL1, una partícula grande y rica en TG; y la VLDL2, una partícula más pequeña y con un contenido menor de TG. Se considera que la VLDL1 es más aterogénica que la VLDL2, porque aumenta el nivel de las partículas LDL pequeñas y densas y disminuye el nivel del colesterol HDL y el de las partículas de HDL. Estos tres cambios promueven un mayor desarrollo de la aterosclerosis.

Como toda lipoproteína, la VLDL consiste de un centro hidrofóbico que contiene lípidos neutros (TG y colesterol esterificado), el cual está rodeado de una monocapa de fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas. La ApoB-100, una molécula anfipática grande (4 536 aminoácidos), es su principal apolipoproteína. El dominio N-terminal de esta proteína interactúa con la MTP, para llevar a cabo la transferencia de lípidos a la ApoB durante la síntesis de la apolipoproteína.

La ApoB-100 y el proceso de síntesis de la VLDL

La ApoB-100 es una proteína secretora, que se sintetiza sobre ribosomas unidos a la superficie del retículo endoplásmico. La cadena proteica nascente es internalizada dentro del retículo por medio de su secuencia de 27 aminoácidos N-terminal, que actúa como un péptido señal o líder. Simultáneo a la síntesis de la ApoB, ocurre su translocación hacia el lumen de la organela.

Dentro del retículo endoplásmico se da la lipidación mediada por la MTP, originando una partícula primordial de VLDL, llamada pre-VLDL, la cual es convertida en VLDL2 por la adición de más lípidos. Esta partícula primordial no es secretada del hepatocito; solo se secreta VLDL2 y/o VLDL1.

La formación de VLDL1 involucra una lipidación mayor de la VLDL2 y ocurre dentro del aparato de Golgi (la VLDL2 es transportada a Golgi a partir de su formación en el retículo endoplásmico).

Para algunos investigadores, la síntesis o el ensamblaje de la VLDL se puede visualizar como un proceso de dos pasos: un primer paso de lipidación que ocurre de manera simultánea a la síntesis de la ApoB-100 (paso cotraslacional), y un segundo paso posterior a la síntesis de la apolipoproteína, donde se adiciona la mayor cantidad de

TG. En ambos pasos la proteína MTP es crucial y desde su sitio de síntesis en el retículo endoplásmico puede también transferir colesterol esterificado a la VLDL naciente.

El nivel de ApoB-100 es regulado postranscripcionalmente por medio de su degradación intracelular durante o posterior a su síntesis. Dicha degradación ocurre a tres niveles diferentes:

- Degradación durante su propia síntesis. Ello involucra el envío al citosol, a partir del retículo endoplásmico, la ubiquitinación y la subsecuente degradación proteosómica de la proteína. Esta degradación durante la síntesis de la apolipoproteína depende de la disponibilidad de lípidos y de la actividad de la proteína MTP; si ambos son limitados, la Apo B1-00 sufre degradación proteosómica.
- Degradación que inicia cuando la proteína en formación se pliega de manera deficiente, debido a una lipidación incompleta. En este caso, la translocación de la ApoB-100 está ligada a la adquisición cotraslacional de lípidos.
- Degradación luego de la síntesis de la apolipoproteína. En este punto, la degradación ocurre a nivel de la pre-VLDL, con una ApoB-100 totalmente terminada.

Proceso de secreción y metabolismo de la VLDL

En primer lugar, es importante tomar en cuenta que la presencia de una buena cantidad de TG parece incrementar el tamaño de la partícula y no tanto el número de partículas de VLDL secretadas por el hígado.

La VLDL secretada por el hepatocito es hidrolizada por la LPL a nivel de corazón, músculo esquelético y tejido adiposo, liberando ácidos grasos y glicerol. También se produce la transferencia de una porción de la superficie de la lipoproteína (incluyendo fosfolípidos y ApoCs) a partículas de HDL. Esta hidrólisis deja una partícula remanente llamada IDL (lipoproteína de densidad intermedia), la cual posee menor tamaño, menor contenido de TG, fosfolípidos y ApoCs y un mayor contenido relativo de colesterol esterificado y de ApoE. Esta partícula tiene dos destinos: ser captada a nivel hepático o transformarse en LDL por acción de la lipasa hepática (HL, del inglés "*hepatic lipase*"). La LDL es captada principalmente por LDLR a nivel del hígado, aunque también es captada por otras células, incluyendo a los macrófagos (Figura N° 3).

Por lo general, solo una fracción de las IDL es captada por el hígado para su degradación, ya que la mayoría (aproximadamente el 90 %) es convertida a LDL por medio de la acción de la HL, que también hidroliza los TG de la partícula remanente.

La fracción de IDL, o remanente de VLDL, que es captada a nivel del hepatocito sigue un proceso similar a los remanentes de quilomicrones, necesitando de la presencia de LDLR, LRP1 y HSPG a nivel de la superficie del hepatocito.

Además, para la captación de la IDL se requiere la presencia de ApoE en el remanente. De tal forma, tanto los remanentes de QM y de VLDL emplean ApoE como un ligando de alta afinidad para los receptores hepáticos durante su depuración.

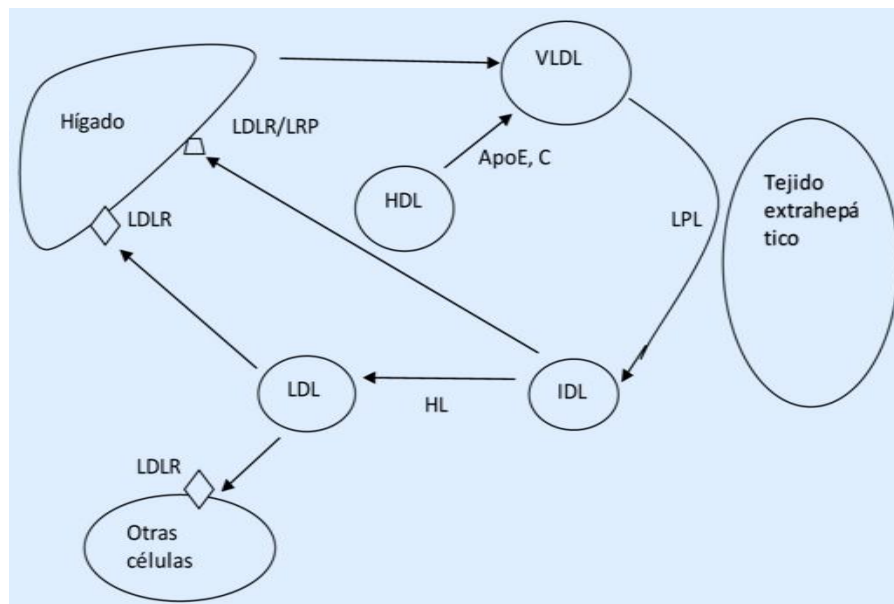


Figura N° 3. Metabolismo de la VLDL y la LDL. La VLDL es producida en el hígado a partir de lípidos endógenos. A nivel extrahepático es hidrolizada por la LPL, originando una partícula remanente denominada IDL, la cual puede ser captada a nivel hepático o transformarse en LDL.

Durante la conversión lipolítica de las lipoproteínas que poseen ApoB (de partículas más grandes a partículas más pequeñas), el contenido de ApoC-III disminuye de forma progresiva, lo que permite que las apolipoproteínas ApoE y ApoB-100 puedan acceder a los receptores hepáticos para la depuración del remanente. Esto se debe a que la ApoC-III interfiere en la unión de la ApoB o ApoE con los receptores hepáticos.

Las mismas consideraciones anteriores se aplican en la acción de hidrólisis de la LPL sobre la VLDL: se requiere del cofactor ApoC-II para la acción de la LPL, pero la ApoC-III actúa como un inhibidor de esta enzima. Además, la ApoC-III bloquea la unión de ApoE y ApoB-100 a sus receptores hepáticos para la depuración de los remanentes, y favorece el ensamblaje de la VLDL en el hígado.

Por otra parte, cabe destacar que la insulina tiene un papel preponderante en la síntesis y secreción de la VLDL, pues regula varios pasos cruciales en este proceso: el flujo de ácidos grasos al hígado, la lipogénesis hepática, la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y la degradación de la ApoB-100. En presencia de niveles aumentados de insulina se inhibe la producción de MTP (la expresión del gen de MTP es regulado negativamente mediante la vía de FoxO1) y el flujo de ácidos grasos del tejido adiposo al hígado. Además, se promueve la degradación de ApoB-100. Por tanto, el efecto neto de la insulina es una disminución de la síntesis y secreción de VLDL y especialmente de VLDL1.

QM y VLDL

Entre los QM y las VLDL se produce una competencia por la LPL, siendo preferidos los QM como sustrato de la enzima por su mayor tamaño, el cual permite una superficie de unión más amplia para la enzima LPL. Esta preferencia determina una vida media breve para los TG en la partícula de QM, que en personas sanas es de alrededor de cinco minutos.

Por lo general, en la sangre hay un espectro continuo de remanentes de lipoproteínas ApoB de diferente tamaño. Algunas de estas partículas son de origen intestinal. Ellas contienen ApoB-48 y están presentes en concentraciones mayores en el estado posprandial. No obstante, la mayoría, tanto en ayunas como posprandialmente, contienen ApoB-100 y derivan del hígado. Según el grado de lipólisis sufrida, las diferentes especies de remanentes de lipoproteínas ricas en TG (TRL, del inglés “*triglyceride-rich lipoproteins*”) contienen distintas proporciones de TG y de colesterol y pueden o no contener ApoCs o ApoE. En consecuencia, los remanentes de TRL son muy heterogéneos en su composición y estructura.

Christos Katsanos, del Centro Metabólico y Biología Vascular de la Universidad Estatal de Arizona, estudiando el metabolismo de los QM y de las VLDL determinó que, aunque la concentración de QM aumenta significativamente después de la ingestión de comida con respecto al estado posabsortivo, en términos absolutos la concentración de partículas de VLDL domina en la cantidad de partículas de TRL (QM y VLDL) durante el período posprandial (5). Incluso, parte de los lípidos ingeridos que aparecen posprandialmente en el plasma son tomados por el hígado de la circulación y resecretados en forma de VLDL. En promedio, entre el 17 y el 20 % de los lípidos ingeridos son reciclados como VLDL-TG durante el período posprandial en individuos sanos. Este porcentaje se incrementa (33 a 40 %) en las etapas finales del período posprandial. El predominio de VLDL tanto posprandialmente como en ayunas se debe a la rápida degradación de los QM por acción de la LPL.

El estudio de la concentración de TG posprandial indica que se alcanza un pico alrededor de las cuatro horas y que este pico es más alto en adultos mayores comparado con el obtenido en jóvenes y en adultos de mediana edad. Además, este nivel elevado es más prolongado en los adultos mayores cuando se estudia por un período de tiempo de ocho horas. Katsanos explica esta situación indicando que el adulto mayor posee más lípidos en el hígado y por ende, tiene una menor capacidad de almacenar lípidos hepáticos, lo que favorece una mayor producción hepática de VLDL (5).

Una última conclusión de Katsanos señala que el tejido adiposo y el músculo son los principales tejidos responsables de la depuración de los TG plasmáticos (5).

Por su parte, Dallinga y colaboradores (6) establecen que cerca del 80 % del incremento posprandial en el número de partículas corresponde a partículas de VLDL. Ellos lo explican argumentando que tanto las VLDL como los QM son depurados por el mismo mecanismo y, por ende, compiten por la depuración, siendo preferidos los QM.

De lo anterior queda claro que el nivel de TG posprandial está determinado por la VLDL (por los TG contenidos en dicha lipoproteína), a consecuencia de la depuración rápida y preferencial de los QM. En el ayuno predomina la VLDL y en el período posprandial están presentes ambos tipos de lipoproteínas. Inmediatamente después del período de absorción, el nivel de QM se incrementa, pero debido a su rápida depuración, conforme pasa el tiempo va predominando la cantidad de partículas de VLDL.

Un grupo de investigadores japoneses y estadounidenses que estudiaron los niveles de TG y de remanentes de lipoproteínas, también llegaron a la conclusión de que el nivel de TG es un reflejo del nivel de VLDL, ya sea en ayunas o posprandialmente. Por tanto, se puede afirmar que el nivel de VLDL se mueve en paralelo con el nivel de los TG.

LDL

La función básica de la lipoproteína LDL es el transporte de colesterol hacia las células que lo requieran. Su principal apolipoproteína es la ApoB-100, con una molécula proteica por partícula. En contraste con otras apolipoproteínas, la ApoB-100 está permanentemente asociada a la partícula y no se transfiere a ninguna otra lipoproteína.

De acuerdo con los investigadores Joseph Goldstein y Michael Brown (7), la lipoproteína LDL tiene un diámetro de 22 nm y una masa aproximada de 3 000 KDa. Además, cada partícula contiene alrededor de 1 500 moléculas de colesterol esterificado, formando un centro hidrofóbico rodeado por una cubierta hidrofílica de aproximadamente 800 moléculas de fosfolípidos, 500 moléculas de colesterol libre y una molécula de ApoB-100.

La LDL es sintetizada a partir del catabolismo de la partícula de VLDL, por acción de la LPL y la HL. No obstante, Sacks (8) indica que a partir de estudios de la cinética de las lipoproteínas empleando diversas técnicas, se ha descubierto que el hígado también secreta directamente partículas de LDL, al mismo tiempo que secreta VLDL (un 38 % en personas normolipémicas contra un 27 % en personas hipertriglicéridémicas).

Más del 90 % de la remoción de la LDL tiene lugar en el hígado, siendo este órgano el factor determinante de la tasa de depuración plasmática de esta lipoproteína. El resto es efectuado por células de la mayoría de los tejidos, incluyendo las células adrenocorticales y gonadales que lo necesitan para la síntesis de hormonas específicas. Las demás células requieren el colesterol como componente esencial de la membrana.

La vida media en el plasma de la LDL es prolongada (días) comparada con la de los remanentes de TRL (horas) y el quilomicro (minutos). La consecuencia de esta vida media tan prolongada es que el LDL colesterol se convierte en la forma predominante de colesterol en el plasma humano.

Las partículas de LDL son depuradas del plasma por la vía de su receptor (LDLR) y por vías no específicas. La unión de LDL a LDLR es específica y de alta afinidad, pero la capacidad de transporte es limitada. Una vez que la vía se satura, el número de

partículas de LDL depuradas no se incrementa. En este proceso, el ligando de LDLR es la ApoB-100.

Las vías no específicas, por su parte, son de baja afinidad y no saturables; conforme aumenta el nivel de LDL plasmático, se incrementa la masa de LDL removida por estas vías.

En general, la lipoproteína LDL tiene una densidad entre 1 019 y 1 063 g/ml. Mediante ultracentrifugación y electroforesis en gel se ha clasificado en tres o cuatro subclases, incluyendo LDL I (grande), LDL II (intermedia), LDL III (pequeña) y en algunos estudios hasta LDL IV (muy pequeña).

De lo anterior es notorio que la LDL, al igual que las otras lipoproteínas, no es una partícula homogénea y presenta variaciones de composición y de tamaño. La enzima CETP contribuye a la generación de esta variabilidad. Esta enzima permite el intercambio de colesterol esterificado y triglicéridos entre HDL y VLDL y entre LDL y VLDL. Los triglicéridos son aportados por la VLDL y el colesterol esterificado por la otra lipoproteína (HDL o LDL). Mediante este intercambio se genera una LDL con mayor contenido de triglicéridos. Esta LDL bajo la acción de la lipasa hepática pierde triglicéridos y se transforma en una LDL pequeña y densa, llamada sdLDL (del inglés "*small and dense LDL*"). La sdLDL es la lipoproteína conocida más aterogénica, porque atraviesa el endotelio vascular más fácilmente que otras lipoproteínas, ubicándose en la capa íntima arterial, donde también es más oxidable.

Familia del receptor de LDL

La familia LDLR comprende un grupo de receptores endocíticos sobre la superficie celular, que unen e internalizan ligandos extracelulares, incluyendo lipoproteínas, exotoxinas y complejos de transportadores-lípidos. Los miembros de esta familia están relacionados estructural y funcionalmente con el LDLR, que es considerado la molécula origen del grupo.

Las proteínas de esta familia comparten dominios o motivos comunes: repeticiones tipo A de LDLR, un dominio tipo factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés "*epidermal growth factor*"), un anclaje transmembrana y, en algunos casos, un dominio citoplasmático.

La LDLR es una glucoproteína expresada en forma ubicua y es un receptor clave para mantener la homeostasis del colesterol. La depuración de la lipoproteína LDL es su función más conocida.

Los complejos LDL-LDLR sufren endocitosis en vesículas cubiertas de clatrina. Tras este proceso, la vesícula es dispensada a los endosomas. En esta vesícula el ambiente ácido y la baja concentración de calcio activa la disociación del complejo, y el ligando (la lipoproteína LDL) es enviado a los lisosomas para su degradación. En el lisosoma el colesterol es liberado para poder ser utilizado dentro de la célula, mientras que el receptor (LDLR) es recirculado de vuelta hacia la membrana plasmática.

Después de su internalización, las partículas de LDL participan en tres procesos:

- 1) Disminución de la expresión de la enzima HMGCoA reductasa, enzima clave en la síntesis del colesterol.
- 2) Aumento de actividad de la enzima acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT), que reduce el colesterol libre.
- 3) Supresión de la síntesis del LDLR.

Cabe destacar que el principal ligando de la LDLR es la ApoB-100, pero puede causar la endocitosis de otras lipoproteínas que contienen múltiples copias de ApoE, tales como VLDL, IDL y HDL.

Regulación de la concentración del colesterol intracelular

Esencialmente, todo el colesterol celular se halla en las membranas. En dichas estructuras hay un sistema de regulación que optimiza el nivel del colesterol. Al respecto, la pregunta que se hacían los investigadores era ¿cómo mide la célula el nivel de colesterol en sus membranas y cómo transmite esta información al núcleo para regular la transcripción de genes relacionados con la síntesis del colesterol? La respuesta llegó con el descubrimiento del factor SREBP (del inglés “*sterol regulatory element binding protein*”).

Los SREBPs son sintetizados como proteínas de membrana del retículo endoplásmico y contienen un segmento N-terminal que se une al ADN y activa la transcripción de genes específicos. Inmediatamente después de su síntesis en los ribosomas, SREBP se une a SCAP (del inglés “*SREBP cleavage activating protein*”) y a otra proteína llamada Insig, que funciona como una proteína de retención al retículo endoplásmico. En su localización en esta organela, SCAP detecta el nivel de colesterol en la membrana. Cuando este nivel se eleva por encima del 5 % del total de lípidos, el colesterol se une a SCAP e induce la unión de Insig y la formación final del complejo Insig-SCAP-SREBP. Este complejo tripartito es retenido en el retículo endoplásmico, pues se impide la disociación del complejo SREBP-SCAP de Insig para poder unirse a vesículas cubiertas con COPII y poder migrar al complejo de Golgi. En Golgi SREBP es cortado secuencialmente por dos proteasas (S1P y S2P), liberando la porción N-terminal, lo que le permite entrar al núcleo, unirse al ADN y activar la transcripción de genes específicos (HMGCoA reductasa, LDLR y otros genes involucrados en la síntesis del colesterol).

Si el nivel de colesterol está por debajo del umbral detectado por SCAP, se produce la disociación de Insig, permitiendo la asociación del complejo SREBP-SCAP a las vesículas con COPII para poder llegar a Golgi, donde se liberará el fragmento N-terminal de SREBP y activará los genes asociados al metabolismo del colesterol.

Puede notarse que en presencia de un alto nivel de colesterol se bloquea su síntesis y su captación a nivel de membrana, mientras que con un bajo nivel de colesterol se estimula su síntesis y su captación.

Otra forma de regular el nivel del colesterol intracelular y de LDLR es a través de la proteína PCSK9 (del inglés “*proprotein convertase subtilin/kexin type 9*”), una proteína de 692 aminoácidos, con un peso molecular de 72 kDa, que consiste de un prodominio, un dominio catalítico y un dominio C-terminal rico en histidina. Esta proteína, miembro de la superfamilia de serina proteasas de convertasas de proproteínas, producida principalmente por los hepatocitos, desempeña un papel fundamental en la regulación del nivel de colesterol LDL por medio del LDLR.

La proteína PCSK9 circulante se une al LDLR. Esto hace que el complejo sea endocitado; sin embargo, LDLR no se disocia, impidiendo que pueda ser recirculado y causando su degradación a nivel lisosomal. Esta acción disminuye la concentración de LDLR en la membrana celular, decrece el catabolismo de la LDL y aumenta el nivel plasmático del colesterol LDL. Las mutaciones que ocasionan una pérdida de la función en el gene de PCSK9 producen un nivel disminuido del colesterol LDL y una reducción del riesgo cardiovascular.

La proteína PCSK9 es sintetizada y secretada por los hepatocitos. Su síntesis es incrementada por el factor SREBP-2, que también incrementa la síntesis de la LDLR y de la enzima HMGCoA reductasa. Los niveles intracelulares disminuidos de colesterol activan a SREBP2, aunque el activador más potente de la transcripción de PCSK9 es HNF1 α (del inglés “*hepatocyte nuclear factor 1 α* ”). La insulina, por su parte, regula la producción de PCSK9, porque puede inhibir al factor HNF1 α , resultando en una menor expresión de esta serina proteasa.

En individuos sanos, el nivel de PCSK9 se reduce con el ayuno y se incrementa en el período posprandial. Esta proteína circula en el plasma en forma libre y unida a proteínas, con cerca del 40 % asociado a LDL.

Generalmente, el complejo LDL-PCSK9 tiene menor actividad de unión a LDLR.

HDL

La partícula de HDL es la lipoproteína más pequeña, con un tamaño de 6 a 12,5 nm, y una composición aproximada de 55 % proteína, 3-15 % triglicéridos, 26-46 % fosfolípidos, 15-30 % colesterol esterificado y 2-10 % de colesterol libre.

La lipoproteína HDL constituye un grupo heterogéneo de partículas que difieren en densidad, tamaño, movilidad electroforética, composición lipídica y contenido de apolipoproteína. Por consiguiente, esta lipoproteína se puede fraccionar en subclases discretas por diferentes técnicas, de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas. De este modo, la HDL humana puede ser separada por ultracentrifugación en dos subfracciones principales según su densidad: HDL₂ (1,063-1,125 g/ml) y HDL₃ (1,125-1,21 g/ml), siendo la HDL₂ considerablemente más grande y menos densa que la HDL₃. Por medio de un gradiente de electroforesis en gel, estas dos subfracciones pueden ser subdivididas en: HDL_{2b} (10,6 nm), HDL_{2a} (9,2 nm), HDL_{3a} (8,4 nm), HDL_{3b} (8,0 nm) y HDL_{3c} (7,6 nm), en orden decreciente de diámetro de la partícula.

La HDL también puede separarse en dos subpoblaciones principales según su movilidad electroforética: una subfracción principal con una alta densidad de carga superficial negativa (α -HDL) y otra subfracción llamada pre β -HDL. La mayoría de las partículas de HDL en el plasma son α -HDL; de hecho, la pre β -HDL representa solo el 5 % del total de ApoA-I. Las partículas pre β comprenden una molécula individual de ApoA-I pobre en lípidos (una sola molécula de ApoA-I con un pequeño número de moléculas de fosfolípidos) o partículas discoidales que contienen dos o tres moléculas de ApoA-I unidas a múltiples moléculas de fosfolípidos y a una pequeña cantidad de colesterol no esterificado. Por medio de electroforesis en gel de dos dimensiones, la pre β -HDL ha sido subdividida en pre β 1, pre β 2 y pre β 3, de acuerdo a su tamaño creciente.

Cuadro N° 3. Características de las subclases de la partícula HDL humana

Propiedad	Pre β -HDL	HDL ₂	HDL ₃
Peso molecular	Pre β 1: 71 000 Pre β 2: 325 000	360 000	175 000
Movilidad electroforética	Pre β	α	α
Densidad (g/ml)	1.210	1.063 - 1.125	1.125 - 1.210
Subpoblaciones	Pre β 1, Pre β 2, Pre β 3	HDL _{2b} , HDL _{2a}	HDL _{3a} , HDL _{3b} , HDL _{3c}
Diámetro (nm)	Pre β 1: 5.4- 7.0 Pre β 2; 12-14	8.8 - 12.9 HDL _{2b} : 9.7 - 12.9 HDL _{2a} : 8.8 - 9.7	7.2 - 8.8 HDL _{3a} : 8.2 - 8.8 HDL _{3b} : 7.8- 8.2 HDL _{3a} : 7.2 - 7.8

Fuente: Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21(3): 229-238.

Mediante métodos de inmunoafinidad, la HDL también puede ser separada en dos tipos de partícula: LpA-I+A-II, que incluye ApoA-I y ApoA-II; y LpA-I, que contiene solo ApoA-I. Cerca del 65 % del peso total recuperado de ApoA-I se encuentra en LpA-I+A-II y aproximadamente el 25 % es encontrado en LpA-I.

El componente proteico de la HDL es bastante diverso, comprendiendo:

- Apolipoproteínas: ApoA-I, ApoA-II, ApoA-IV, ApoA-V, ApoC-II, ApoC-III, ApoC-IV, ApoE y otras más.
- Enzimas: LCAT, PON1, PAF-AH y GSPx.
- Proteínas transferidoras de lípidos: PLTP y CETP.

Las apolipoproteínas de las familias A, C y E son proteínas intercambiables entre las lipoproteínas.

La apolipoproteína ApoA-I (243 aminoácidos) es la principal proteína de la partícula, y no solo funciona como una estructura de andamiaje para los lípidos, sino que también provee una interface para la interacción con varias enzimas plasmáticas (LCAT, PON1, CETP y mieloperoxidasa). Por lo general, los receptores celulares y las enzimas plasmáticas utilizan varios epitopos de ApoA-I para unirse a la partícula y poder modificar su contenido lipídico.

La ApoA-I comprende cerca del 70 % de la masa proteica total de la lipoproteína HDL y alrededor de un 20 % corresponde a ApoA-II. Ambas se distribuyen sobre dos subclases de HDL: HDL A-I, que solo contiene ApoA-I, y HDL ApoA-I/A-II, que contiene tanto ApoA-I como ApoA-II en una relación molar aproximada de 2:1. El resto de apolipoproteínas constituyen hasta el 10 % del total proteico de la partícula.

Los principales componentes lipídicos son fosfatidilcolina y esfingomiélin.

Metabolismo de la HDL

La HDL es producida a nivel de hígado (aproximadamente un 70 %) e intestino (aproximadamente un 30 %) como ApoA-I. La ApoA-I secretada en ambos órganos es una proteína pobre en lípidos, que rápidamente adquiere fosfolípidos y colesterol no esterificado, por medio de la proteína transportadora ABCA1, presente a nivel hepático e intestinal, originando una partícula discoidal ApoA-I pobre en lípidos, denominada HDL naciente.

La proteína ABCA1 es una proteína integral de membrana que consiste de 12 dominios transmembrana y dos dominios de unión al ATP. La función primaria de esta proteína es facilitar la salida o el eflujo de colesterol y fosfolípidos a aceptores extracelulares, como la ApoA-I. En este último caso, esto se produce gracias a que los lugares de síntesis de la ApoA-I (hígado e intestino) coinciden con los órganos donde ABCA1 es altamente expresada.

Cabe señalar que la transcripción de ABCA1 está bajo el control de LXR (del inglés "*liver X receptors*"), un factor de transcripción principal que "sensa" o detecta los niveles elevados de colesterol e induce la transcripción de genes involucrados en la remoción del exceso de colesterol de las células.

En ausencia de ABCA1, la ApoA-I generada no podría adquirir lípidos y sería eliminada de forma rápida por el riñón.

HDL naciente

Como se mencionó, la partícula resultante de la acción de ABCA1 sobre la apoA-I pobre en lípidos es llamada HDL naciente o pre β -HDL, y tiene forma discoidal. La HDL naciente constituye una población diversa en tamaño y composición lipídica, aunque está constituida por unas pocas moléculas de fosfolípidos y de colesterol no esterificado.

La formación de la HDL naciente, mediante el eflujo de colesterol, representa un esfuerzo continuo de las células por modular su contenido de colesterol.

La composición de las partículas de HDL naciente es similar a la de las fracciones de la membrana descritas como “balsas lipídicas” o *lipid rafts*, ricas en colesterol y esfingomielinina; lo que sugiere que ABCA1 acepta lípidos de regiones de la membrana plasmática con una composición parecida a la de las balsas lipídicas.

En general, la partícula de HDL naciente puede tener múltiples composiciones, incluyendo un número variable de moléculas de ApoA-I. No obstante, el modelo más aceptado de la estructura de la HDL naciente indica que esta posee dos moléculas de ApoA-I alineadas en forma antiparalela y estabilizadas mediante enlaces iónicos. Dentro de esta estructura, los lípidos adoptan una forma de disco, con la ApoA-I ubicada en el perímetro del disco.

El tamaño discoidal de dicha partícula está determinado sobre todo por el número de moléculas de ApoA-I por partícula. Al respecto, se debe considerar que varias partículas de tamaño discreto pueden formarse en complejos con un número constante de moléculas de ApoA-I.

La ApoA-I libre o pobre en lípidos se halla en un estado plegado compacto, careciendo de una estructura terciaria definida. Al unirse con lípidos la apolipoproteína cambia su conformación y adopta una estructura más ordenada, con un mayor contenido de α hélice.

Entre las principales características de la ApoA-I destaca su capacidad de “encogerse” o “estirarse” y unir lípidos, lo cual resulta crítico para la formación de la partícula HDL naciente y para la remodelación continua de la partícula madura durante su vida media.

Fuentes de ApoA-I pobre o libre de lípidos en el plasma

La ApoA-I pobre o libre de lípidos en el plasma puede provenir de tres fuentes:

- La secretada después de su síntesis en el hígado y en el intestino.
- La liberada por la LPL a partir de la lipólisis sufrida por las TRLs.
- La generada durante la remodelación de las partículas de HDL maduras, por acción de diferentes proteínas remodeladoras: CETP y HL o PLTP.

La ApoA-I generada, liberada o secretada puede iniciar de nuevo el ciclo de lipidación hasta dar origen a las partículas maduras de HDL o ser eliminada por vía renal.

HDL madura

A partir de la HDL naciente se origina la partícula HDL madura (HDL₃), mediante un proceso de lipidación, específicamente de colesterol, efectuado por la proteína transportadora ABCG1 y por el receptor SR-BI. Estas dos proteínas transfieren

colesterol a la HDL naciente desde diversas células del cuerpo, originando una partícula de mayor tamaño.

Para lograr esta maduración, se requiere también la acción de la enzima LCAT (del inglés "*lecithin-cholesterol acyltransferase*"), la cual esterifica el colesterol presente en la partícula naciente, adquirido por la acción de ABCA1, SR-BI y ABCG1. El proceso de esterificación tiene varias consecuencias:

- 1) Cambia la forma de la partícula, de discoidal a esférica, pues el colesterol esterificado se "entierra" en el interior de la partícula.
- 2) Se crea un gradiente de concentración de colesterol libre o no esterificado entre la partícula y las membranas celulares, permitiendo su eflujo unidireccional hacia la lipoproteína.
- 3) Como el colesterol esterificado es más hidrofóbico, se previene su salida desde la HDL hacia la célula.

Mediante la esterificación se atrapa al colesterol dentro de la partícula para poder eliminarlo luego, por medio del hígado. Si el proceso de esterificación no ocurriera, la capacidad de la HDL de remover colesterol disminuiría con el tiempo.

La LCAT es una proteína de 416 aminoácidos que circula en sangre, unida a las lipoproteínas o en forma libre. Aproximadamente, el 75 % de la actividad LCAT se asocia con la HDL, aunque la proteína es capaz de unirse a otras lipoproteínas que contienen ApoB. Bioquímicamente, la deficiencia de LCAT es un desorden metabólico caracterizado por bajos niveles de HDL.

La ApoA-I es la principal activadora de la LCAT y se han descubierto mutaciones en este gene que afectan la capacidad de activación de la LCAT. La esterificación del colesterol la realiza ApoA-I a partir de un ácido graso que transfiere de la molécula de fosfatidilcolina al colesterol.

Otra proteína transferidora, denominada CETP (del inglés "*cholesteryl ester transfer protein*"), puede promover la acción de la LCAT, transfiriendo colesterol esterificado a otras lipoproteínas y aumentando la capacidad de la HDL para unir y esterificar colesterol.

El eflujo continuo de colesterol y su esterificación permite que el proceso ocurra repetidamente, creando una partícula cargada de colesterol esterificado y permitiendo la salida de colesterol de las células por medio de ABCG1 y SR-BI.

La acción combinada de las proteínas ABCG1, SR-BI y LCAT origina en principio la HDL₃, que es una partícula madura, con un bajo contenido de colesterol. En consecuencia, esta partícula puede captar más colesterol y esterificarlo, incrementando su tamaño y su nivel de colesterol esterificado y transformándose en HDL₂, que es una partícula de mayor tamaño y con mayor contenido de colesterol. Para esta

transformación también es necesaria la acción combinada de las proteínas ABCG1, SR-BI y LCAT.

De tal forma, el paso de HDL₃ a HDL₂ implica un aumento de tamaño y de contenido de colesterol esterificado, y requiere, además, de la transferencia de fosfolípidos por medio de la enzima PLTP (del inglés “*phospholipid transfer protein*”).

La PLTP transfiere fosfolípidos entre partículas de HDL, y lípidos entre HDL y lipoproteínas que contienen ApoB. En este último caso, durante la lipólisis de QM y de VLDL, la PLTP es esencial para la transferencia de lípidos de superficie en exceso de las LTR a la partícula de HDL, facilitando la formación de los remanentes de TLR y de LDL, y asistiendo a la formación de HDL. En este punto, debe considerarse que la lipólisis de TRL reduce el tamaño de la partícula madre, haciendo innecesaria una fracción de los fosfolípidos presentes en su superficie.

Otro mecanismo por el cual la PLTP modula el tamaño y la composición de la HDL es el transporte de los fosfolípidos entre las partículas de esta lipoproteína. Esta es la llamada conversión de HDL en partículas más grandes y más pequeñas. Este proceso involucra la transferencia de lípidos de superficie, la formación de HDL agrandadas por medio de fusión de partículas y la formación de pequeños complejos de ApoA-I/fosfolípidos con movilidad preβ.

Con base en lo mencionado, puede deducirse que la población de partículas de HDL madura es heterogénea, con partículas de diferentes tamaños y distintas composiciones (proteína/lípidos). Además, la partícula madura puede contener de dos a siete moléculas de ApoA-I.

Captación de colesterol de la HDL madura a nivel hepático

La toma o captación de colesterol de la HDL madura a nivel hepático se realiza por medio de dos mecanismos:

- Captación selectiva de colesterol (libre o esterificado) a nivel de la membrana plasmática, sin la toma de componentes proteicos de la partícula de HDL.
- Endocitosis de la partícula completa y su degradación total.

El primer mecanismo es llevado a cabo por el receptor SR-BI (del inglés “*scavenger receptor class B type I*”), que toma solamente el colesterol, libre o esterificado, de la HDL sin destruir la partícula. El resultado es una HDL con menos colesterol. En este proceso puede ocurrir una liberación de ApoA-I, que puede iniciar un nuevo ciclo de lipidación, originando una HDL naciente y continuando con el ciclo metabólico de la HDL. También la lipasa hepática (HL) puede hidrolizar triglicéridos de la HDL, reduciendo el tamaño de la partícula.

El receptor SR-BI pertenece a la superfamilia de receptores “*scavenger*”, formado por glucoproteínas integrales de membrana. Esta superfamilia es estructuralmente diversa y puede clasificarse en ocho tipos diferentes (A-H). Como su nombre lo indica, SR-BI

pertenece a la clase B, que también incluye a SR-BII y a CD36. El receptor SR-BI es relativamente inespecífico, pues también puede unir LDL, LDL modificada, lípidos aniónicos y proteínas modificadas. Además del hígado, se le encuentra en alta concentración en la glándula adrenal.

En el segundo mecanismo, la ApoA-I de la HDL se une a la subunidad β de la enzima ATP sintetasa presente en la membrana de los hepatocitos. El resultado de dicha unión es la hidrólisis de ATP en ADP. La concentración aumentada de ADP activa al receptor P2Y₁₃, un receptor acoplado a proteínas G. La proteína G, por su parte, activa a la GTPasa *RhoA* mediante fosforilación y esta última activa a la Kinasa I asociada a *Rho* (ROCK I, del inglés "*Rho-associated kinase I*"). Finalmente, la célula sufre una reorganización del citoesqueleto, ocasionando la endocitosis de la partícula de HDL.

Cabe mencionar que la vía del receptor P2Y₁₃ es totalmente independiente de la vía clásica, involucrando al receptor SR-BI.

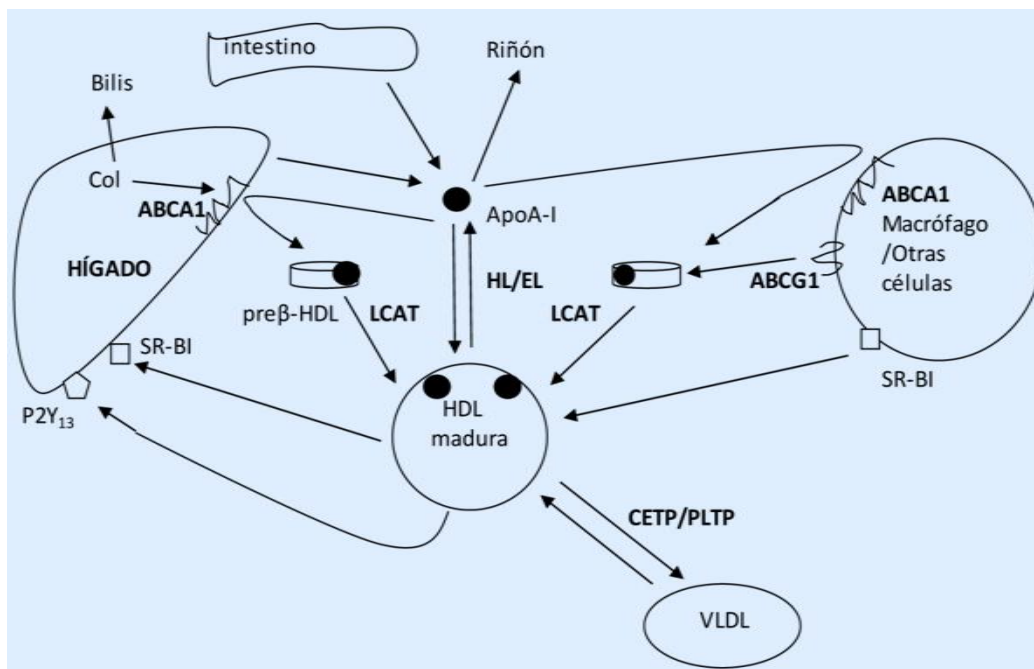


Figura N° 4. Metabolismo de la HDL. La ApoA-I es producida por el hígado y el intestino y adquiere colesterol y fosfolípidos del hígado y de otras células periféricas, incluyendo a los macrófagos, por medio de ABCA1, para originar las partículas discoidales de HDL naciente. La ApoA-I que no es lipidada es eliminada por el riñón. El eflujo de colesterol desde el macrófago y otras células a la HDL es promovido mediante ABCG1 y SR-BI. El colesterol libre es esterificado por la LCAT, originando partículas esféricas de HDL madura. La enzima PLTP transfiere fosfolípidos desde VLDL hasta HDL, aportando los fosfolípidos para la reacción de la LCAT. Las partículas maduras de HDL pueden disminuir de tamaño y liberar ApoA-I mediante las reacciones de las enzimas lipasa hepática (HL) y lipasa endotelial (EL). Mediante la CETP se transfiere colesterol esterificado desde la HDL madura hacia la VLDL y se obtienen triglicéridos de esta partícula. A nivel hepático el colesterol libre y esterificado es tomado de la HDL mediante SR-BI. La partícula puede también ser endocitada por medio del receptor P2Y₁₃. El colesterol hepático puede ser reciclado mediante la vía ABCA1, secretado en la bilis como colesterol libre o como ácido biliar. Fuente: Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21(3): 229-238.

Los trabajos de Goffinet y colaboradores (9) demostraron que la estimulación de la vía P2Y₁₃ resulta en un incremento de la captación hepática de HDL, lo que ocasiona la secreción aumentada de ácidos biliares y de colesterol en las heces.

Adicionalmente, los trabajos de Vantourout y colaboradores (10) mostraron que ratones deficientes en la vía P2Y₁₃ presentaban una disminución en la toma hepática de colesterol, en el contenido hepático de colesterol y en la salida de colesterol biliar, aunque el nivel de HDL plasmático era normal.

Por otra parte, se ha descrito la presencia de subunidades de la ATP sintetasa en la superficie celular de una amplia variedad de células normales y tumorales, sugiriendo que su expresión ectópica es más bien un fenómeno normal y no se limita a unos pocos tipos celulares.

Catabolismo de la ApoA-I a nivel renal

El riñón puede modular la filtración, reabsorción, degradación y pérdida urinaria de algunos componentes de las partículas de HDL. Además, la forma discoidal puede favorecer la capacidad de paso de la HDL naciente a través de la barrera de filtración glomerular.

En humanos, la ApoA-I y la HDL naciente son filtradas en los glomérulos. Este hecho no es inesperado, ya que el peso molecular de la ApoA-I (28 kDa) y de la HDL naciente (60-85 kDa) lo permiten, pues tienen una masa menor o similar a la albúmina.

Una vez que la ApoA-I cruza la barrera glomerular, es captada en el túbulo proximal por el complejo cubilina-megalina-amnionless, y sufre endocitosis. Dentro de la célula tubular proximal, la ApoA-I tiene dos posibles destinos: la degradación o ser enviada de vuelta a la circulación (reabsorción). En este último caso, puede ser reabsorbida intacta o modificada.

Cabe destacar que el sistema megalina y cubilina comprende un grupo de receptores multiligando, que media la captación eficiente de proteínas de bajo peso molecular y de otros ligandos del ultrafiltrado. La vía seguida por este sistema es la endocitosis y está especializado para adaptarse a las necesidades de las células tubulares renales. La vía es regulada aguda y crónicamente en respuesta a cambios en la exposición de sus ligandos, entre los cuales se encuentran: la albúmina, la hemoglobina, la transferrina, la insulina, la prolactina, el plasminógeno y las apolipoproteínas B, E, H, M y A-I, así como la HDL (11). Algunos de estos se unen solo a una de las dos proteínas (megalina o cubilina), mientras que otros se unen a las dos.

El hecho de que la ApoA-I pueda ser filtrada, aun en ausencia de daño glomerular, tiene implicaciones en el metabolismo de las lipoproteínas. Cualquier condición que impida la lipidación de ApoA-I o permita su disociación de la HDL madura, favorece su filtración.

Una vez en el ultrafiltrado, la ApoA-I puede ser captada tubularmente, degradada, reabsorbida o eliminada en la orina. De igual forma, la proteína LCAT puede ser filtrada

a nivel renal y desechada en la orina. Esto deja claro que ciertas apolipoproteínas y enzimas presentes en la HDL pueden ser filtradas, reabsorbidas, metabolizadas o excretadas en la orina, como se mencionó al inicio de este apartado. De tal manera, el riñón puede afectar a algunos componentes individuales de la HDL, pudiendo perjudicar el ensamblaje, la maduración y los niveles circulantes de esta lipoproteína.

En este punto, es importante señalar que la detección o presencia de ApoA-I o LCAT en la orina puede ser un marcador de alteración de la barrera de filtración glomerular y/o de la capacidad de reabsorción tubular.

Por otro lado, se ha demostrado que la deficiencia de cubilina genera una captación disminuida de ApoA-I y de albúmina y un incremento de estas en la orina (12). La captación disminuida de ambas proteínas causa un decrecimiento significativo en los niveles plasmáticos de albúmina y ApoA-I, así como en la concentración de las partículas de HDL.

Remodelación de la HDL

La lipoproteína HDL circulante es blanco de la acción de varias enzimas y proteínas de transferencia. A consecuencia de ello, las diferentes subpoblaciones de HDL son continuamente modificadas en su composición, tamaño y densidad.

La acción de la LCAT es la más evidente y permite la maduración de la partícula y su crecimiento por adición de más colesterol esterificado.

Las proteínas CETP y PLTP también actúan sobre las partículas de HDL. Ambas son miembros de una familia de proteínas que transfieren lípidos y presentan un 25 % de estructura primaria idéntica (12). La PLTP está asociada de manera predominante a la HDL en el plasma y media la transferencia del exceso de fosfolípidos liberados durante la lipólisis de QM y VLDL a partículas de HDL maduras.

La CETP, por su parte, cataliza el intercambio de colesterol esterificado de la HDL₂ por triglicéridos presentes en la partícula VLDL, originando una HDL rica en triglicéridos.

Adicionalmente, por medio de la acción de la PLTP y de las lipasas endotelial y hepática, que hidrolizan TG y fosfolípidos de la HDL, las partículas maduras de HDL pueden ser convertidas en HDL₃ y pre β -HDL.

Otras proteínas que intervienen en el metabolismo de la HDL son las encargadas de transferir colesterol a la partícula o de sacarlo de esta. En la función de enviar colesterol a la partícula de HDL o a ApoA-I se incluyen: ABCA1 (cuyo blanco es la ApoA-I pobre en lípidos); ABCG1 y SR-BI (cuyo blanco es la HDL madura).

Para “descargar” el colesterol de la partícula en el hígado se utiliza SR-BI. El flujo de colesterol mediado por esta proteína es pasivo, mientras que el de las ABCs es activo.

Rothblat y Phillips (13) presentan las preferencias de cada sistema por su partícula blanco: para ABCA1 elceptor es la pre β -HDL; SR-BI prefiere más a la HDL₂ que a la HDL₃; y la ABCG1 no tiene una predilección especial entre HDL₂ y HDL₃.

En general, en la difusión acuosa no hay una preferencia especial por alguna de las partículas. Sin embargo, en el caso de la SR-BI, los investigadores Farbstein y Levy (14) anotan preferencias similares a las indicadas por Rothblat y Phillips (13).

Funciones de la HDL

La partícula de HDL tiene muchas propiedades o efectos: es ateroprotectora, antiinflamatoria, antioxidante, antiapoptótica y antitrombótica; además, lleva a cabo el transporte reverso de colesterol y la promoción de la función de las células endoteliales.

Transporte reverso de colesterol (TRC)

La función más conocida de la HDL es el transporte reverso de colesterol (TRC), que consiste en la captación de colesterol de los tejidos periféricos y su traslado al hígado para su eliminación. Para captar el colesterol celular, las diferentes partículas de HDL utilizan diversos mecanismos: ApoA-I acepta colesterol de la ABCA1; las HDL maduras y las pre β -HDL lo aceptan de la vía ABCG1; mientras que SR-BI promueve el eflujo de colesterol solo a las partículas maduras.

Ateroprotectora

La función de ateroprotección de la HDL no se debe solo a su papel en el TRC, sino también a su capacidad de mantener la integridad de la célula endotelial, al fortalecer los mecanismos reparadores del endotelio, mediante dos acciones diferentes:

- 1) Estimulando la migración de células endoteliales del endotelio sano al endotelio dañado, por medio de la activación mediada por SR-BI de la Rac GTPasa, en un proceso que involucra la activación de diversas quinasas (Scr, PI3K y MAPK p44/p42).
- 2) Aumentando la presencia de células progenitoras endoteliales en las áreas del endotelio dañado.

Antiinflamatoria

La capacidad antiinflamatoria se refiere a la propiedad que tiene la HDL de inhibir el proceso inflamatorio, mediante la reducción de la expresión de receptores endoteliales (VCAM-1 y E-selectina, entre otros). La expresión aumentada de estos receptores permite una mayor adhesión de monocitos al endotelio y su posterior migración a la capa íntima arterial.

Este efecto modulador de la HDL sobre la expresión de los receptores endoteliales ha sido reportado *in vivo* en varios modelos de inflamación. Por ejemplo, en un estudio de

inflamación local en conejos (15), se demostró que la infusión de HDL reconstituida y de ApoA-I redujo la infiltración leucocitaria en la íntima arterial. Esto se debió a una inhibición de la expresión endotelial de VCAM-1 e ICAM-1 por parte de la ApoA-I y de la HDL reconstituida.

Antioxidante

La HDL tiene una capacidad antioxidante que le permite proteger a la LDL de la oxidación, evitando la formación de la LDLox, la partícula lipoproteica más aterogénica.

La composición química de la HDL influye en gran medida sobre sus propiedades antioxidantes, y su habilidad para disminuir la oxidación de la LDL se relaciona inversamente con su contenido de colesterol libre y de esfingomielina.

Aunado a lo anterior, existen varios componentes proteicos que poseen propiedades antioxidantes, como el PON1 (paraoxonasa); la PAF-AH (del inglés "*platelet activating factor acetyl hydrolase*"); y la LCAT. Además, las partículas de HDL portan cantidades variables de otros antioxidantes, sobre todo tocoferoles.

Antiapoptótica

La HDL inhibe la apoptosis de las células endoteliales inducida por varios estímulos, tales como LDL oxidadas y TNF- α . De tal forma, tanto los receptores de TNF- α como la vía apoptótica mitocondrial pueden ser inhibidos por la HDL, para mantener la integridad endotelial.

Promoción de la función endotelial

La función endotelial es promovida por la HDL. Estudios *ex vivo* con células endoteliales incubadas con partículas de HDL aisladas de sujetos sanos, han demostrado que la HDL induce la expresión de la enzima eNOS, estimula la producción de óxido nítrico endotelial y reduce el estrés oxidativo endotelial. Todos estos efectos promueven la funcionalidad de la célula endotelial.

Cabe destacar que al promover la producción del óxido nítrico, la HDL está favoreciendo las acciones o propiedades de este compuesto: relajación arterial, antioxidante, antitrombótico y antiinflamatorio.

Debido a la gran heterogeneidad que presentan las partículas de HDL en tamaño, composición y carga, se piensa que cada subpoblación de partículas de HDL puede efectuar diferentes funciones.

Por otra parte, se han descubierto alteraciones en las partículas de HDL que las vuelven menos funcionales. Por ejemplo, como resultado de procesos inflamatorios agudos y/o crónicos, esta partícula sufre modificaciones dramáticas en su estructura y composición, que alteran su funcionalidad.

La HDL disfuncional se caracteriza por presentar una menor actividad antiinflamatoria y antioxidante, entre otras cosas. Incluso, en algunos casos la partícula no solo se vuelve inefectiva en sus propiedades o funciones, sino que se transforma en una HDL proinflamatoria y prooxidante.

Carnuta y colaboradores (16) encontraron que los pacientes con enfermedades arteriales coronarias tenían HDL maduras disfuncionales, por un aumento en su contenido de ApoC-III, mieloperoxidasa y ApoA-I modificada oxidativamente.

METABOLISMO DEL COLESTEROL

El hígado es el órgano central en el metabolismo y la homeostasia del colesterol, pues es el principal sitio de síntesis de esta molécula del organismo. También es el principal destino del colesterol presente en las partículas de LDL y HDL, así como de los remanentes de QM y VLDL. Además, es el órgano encargado de su eliminación en forma de ácidos biliares o como colesterol en la bilis. La vasta mayoría del flujo de colesterol hacia y fuera del cuerpo ocurre en los hepatocitos.

El modelo tradicional de regulación indica que hay una proteína, SCAP, embebida en la membrana del retículo endoplásmico y unida a SREBP2 en dicho sitio. Cuando hay bajo nivel de colesterol, el complejo SCAP/SREBP2 migra al aparato de Golgi. En este sistema membranoso el SREBP2 es cortado por dos proteasas (S1P y S2P), liberando un fragmento de SREBP, que es un factor de transcripción. Este factor migra al núcleo y se une a secuencias específicas del ADN llamadas SER (del inglés “*sterol response elements*”). Los genes que poseen SER, que incluyen a LDLR y a HMGCoA reductasa, son activados, aumentándose su transcripción. El LDLR aumentado en la membrana celular ocasiona una mayor captación de partículas de LDL y un incremento del colesterol intracelular; mientras que el aumento de la enzima HMGCoA reductasa produce un aumento de la síntesis de colesterol. El efecto combinado de la mayor captación/síntesis incrementa el contenido de colesterol celular.

Cuando el nivel de colesterol es adecuado, no hay migración del complejo SCAP/SREBP2 a Golgi y, por tanto, no se produce el aumento del colesterol antes mencionado.

Cuando el contenido de colesterol es excesivo, hay mecanismos que lo reducen y restauran su nivel normal. En este caso, la LDL es captada por el LDLR y el complejo es internalizado a los endosomas; el LDLR es reciclado de vuelta a la membrana plasmática y la partícula de LDL es degradada en los lisosomas y el colesterol derivado de la LDL es enviado a la membrana del retículo endoplásmico. En dicha membrana el colesterol se une a SCAP, fortaleciendo la interacción con Insig 1 y previniendo el tráfico del complejo SCAP/SREBP2 hacia Golgi. Entonces, no se produce el corte proteolítico de SREBP2 y no se libera el factor de transcripción; tampoco hay activación de los genes que contienen SER (HMGCoA reductasa y LDLR, entre otros). El resultado es que no hay captación ni síntesis de colesterol y se cierra el ciclo.

Aunado a lo anterior, a nivel celular, la enzima ACAT (del inglés “*acyl-CoA: cholesterol acyltransferase*”) convierte el colesterol libre (forma biológicamente activa que regula la actividad de la vía SREBP2) en colesterol esterificado (forma inactiva de esta molécula y almacenado en las gotas lipídicas). En este proceso, las enzimas CE hidrolasas (CEH, del inglés “*CE hydrolases*”) están presentes para proveer acceso al colesterol almacenado, si se requiriese.

La regulación de la actividad de ambas enzimas (ACAT/CEH) permite controlar los mecanismos que regulan el contenido intracelular de colesterol. En caso de haber un nivel insuficiente de colesterol, se activan los mecanismos que rectifican este déficit. Si hay colesterol en exceso, se activan mecanismos alternativos que rectifican el exceso.

El sitio fisiológico de acción de la reserva regulatoria de colesterol probablemente es la membrana del retículo endoplásmico, ya que el complejo SCAP/SREBP2 se encuentra en dicha membrana, al igual que la enzima HMGCoA reductasa, que regula la síntesis del colesterol.

La membrana del retículo endoplásmico posee niveles muy bajos de colesterol y esto permite que el umbral de colesterol sea mantenido a un bajo nivel, de modo que pequeñas variaciones puedan ser detectadas rápidamente por el sistema SCAP/SREBP2, HMGCoA reductasa y ACAT, permitiendo que se realicen los ajustes necesarios para mantener un nivel adecuado de colesterol.

En resumen, este es el modelo convencional de la homeostasia del colesterol. Si el nivel de colesterol intracelular se incrementa, la síntesis endógena y la captación de colesterol decrecen. Si el nivel intracelular de colesterol disminuye, se incrementa su síntesis y su captación, mediante un aumento de la síntesis de HMGCoA reductasa y LDLR.

Adicionalmente, existe otra regulación paralela y tiene que ver con las proteínas ABCA1 y ABCG1. Los principales reguladores de la expresión génica de ABCA1 son los receptores X hepáticos α y β nucleares (LXR α y LXR β), que actúan como heterodímeros con los receptores X retinoicos. Los LXRs son activados de manera endógena por los oxisteroles, generados enzimáticamente a partir del colesterol. La activación de estos factores o receptores los lleva a unirse en el ADN a secuencias LXRE (del inglés “*LXR response elements*”), promoviendo la transcripción de un número de genes que incluyen a ABCA1, a ABCG1 y a la enzima ácido graso sintetasa. La activación de LXR ocasiona el eflujo o salida de colesterol hacia las partículas de HDL o ApoA-I pobre en lípidos, mediante ABCG1 o ABCA1, respectivamente. Además, los oxisteroles estimulan la degradación de LDLR y de HMGCoA reductasa. Todas estas acciones tienden a disminuir el nivel de colesterol intracelular.

En todo este proceso, es importante considerar que hay otra entrada de colesterol a los hepatocitos diferente de LDLR y es el flujo mediado por SR-BI y por el receptor purinérgico P2Y₁₃ a partir de partículas maduras de HDL. También hay entradas de colesterol a partir de los remanentes de lipoproteínas captados a nivel hepático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nakajima K, Nakano T, Moon HD, Nagamine T, Stanhope KL, Havel PJ, Warnick GR. The correlation between TG versus remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma of 23 volunteers. *Clin Chim Acta*. 2009; 404(2): 124-127.
2. Savonen R, Hiden M, Hultin M, Zechner R, Levak-Frank S, Olivecrona T, Olivecrona G. The tissue distribution of lipoprotein lipase determines where chylomicrons bind. *J Lipid Res*. 2015; 56(3): 588-598.
3. Tikka A, Jauhainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine*. 2016; 52(2): 187-193.
4. Zhang R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking. *Open Biol*. 2016; 6(4): 150272.
5. Katsanos C. Clinical considerations and mechanistic determinants of postprandial lipemia in older adults. *Adv Nutr*. 2014; 5(3): 226-234.
6. Dallinga-Thie GM, Kroon J, Borén J, Chapman MJ. Triglyceride-rich lipoprotein and remnants: target for therapy? *Curr Cardiol Resp*. 2016; 18(7): 67.
7. Goldstein J, Brown M. A century of cholesterol and coronaries: from plaque to genes to statins. *Cell*. 2015; 161(1): 161-172.
8. Sacks FM. The crucial role of apolipoproteins E and C-III in ApoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26(1): 56-63.
9. Goffinet M, Tardy C, Boubekeur N, Cholez G, Bluteau A, Oniciu D, Lalwani ND, Dasseux JL, Barbaras R, Baron R. P2Y₁₃ receptor regulates HDL metabolism and atherosclerosis *in vivo*. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95807.
10. Vantourout P, Radajkovic C, Lichtenstein L, Pons V, Champagne E, Martinez LO. Ecto-F₁-ATPase: a moonlighting protein complex and an unexpected apoA-I receptor. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(47): 5925-5935.
11. Eshbach ML, Weisz OA. Receptor-mediated endocytosis in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol*. 2017; 79: 425-448.
12. Aseem O, Smith BT, Cooley MA, Wilkerson BA, Argraves KM, Remaley AT, Argraves WS. Cubilin maintains blood levels of HDL and albumin. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(5): 1028-1036.
13. Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21(3): 229-238.
14. Farbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012; 10(3): 353-361.
15. Nicholls SJ, Dusting GJ, Cutri B, Bao S, Drummond GR, Rye KA, Barter PJ. Reconstituted high-density lipoprotein inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits. *Circulation*. 2005; 111(12): 1543-1550.
16. Carnuta MG, Stancu CS, Toma L, Sanda GM, Nicolescu LS, Deleanu M, *et al*. Dysfunctional high-density lipoproteins have distinct composition, diminished anti-inflammatory potential and discriminate acute coronary syndrome from stable coronary artery disease patients. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 7295.
17. Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev*. 2012; 92(3): 1061-1085.
18. Albers JJ, Vuletic S, Cheung MC. Role of plasma phospholipid transfer protein in lipid and lipoprotein metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821(3): 345-357.
19. Annema W, Tietge UJF. Role of hepatic lipase and endothelial lipase in high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep*. 2011; 13(3): 257-265.
20. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MRF, Khovidhunkit W, Dufour R, Garg A, McMahon MA, Pullinger CR, Sandoval NP, Hu X, Allan CM, Larsson M, Machida T, Murakami M, Reue K, Tontonoz P, Goldberg IJ, Moulin P, Charrière S, Fong LG, Nakajima K, Young SG. Autoantibodies against GPIHBP1 as a cause of hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(17): 1647-1658.
21. Boeynaems J-M, Sirtori C. The unexpected roles of extracellular ADP and P2Y₁₃ receptor in reverse cholesterol transport. *Purinergic signal*. 2010; 6(4): 361-363.
22. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidant activity of high-density lipoprotein (HDL): mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin*. 2017; 8: 66-77.

23. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol.* 2017; 9(2): 76-91.
24. Chi X, Britt EC, Shows HW, Hjelmaas AJ, Shetty SK, Cushing EM, Li W, Dou A, Zhang R, Davies BSJ. ANGPTL8 promotes the ability of NGPTL3 to bind and inhibit lipoprotein lipase. *Mol Metab.* 2017; 6(10): 1137-1149.
25. Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22(9): 353-363.
26. Dallinga GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassling HC, Peelman F, Kastelein JJ, Péterfy M, Nieuwdorp M. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited; new players, new insight. *Atherosclerosis.* 2010; 211(1): 1-8.
27. Daniels T, Killinger K, Michal J, Wright R Jr, Jiang Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *Int J Biol Sci.* 2009; 5(5): 474-488.
28. Elmore BO, Triplett KD, Hall PR. Apolipoprotein B48, the structural component of chylomicrons, is sufficient to antagonize *Staphylococcus aureus* quorum-sensing. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0125027.
29. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. High density lipoprotein and it's dysfunction. *Open Biochem J.* 2012; 6: 78-93.
30. Fisher E, Lake E, McLeod RS. Apolipoprotein B100 quality control and the regulation of hepatic very low density lipoprotein secretion. *J Biomed Res.* 2014; 28(3): 178-193.
31. Gao X, Yuan S, Jayaraman S, Gursky O. Differential stability of high-density lipoprotein subclasses: effects of particle size and protein composition. *J Mol Biol.* 2009; 387(3): 628-638.
32. Go G-W, Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J Biol Med.* 2012; 85(1): 19-28.
33. Gonzales JC, Gordts PLSM, Foley EM, Esko JD. Apolipoproteins E and AV mediate lipoprotein clearance by hepatic proteoglycans. *J Clin Invest.* 2013; 123(6): 2742-2751.
34. Hegele RA. Multidimensional regulation of lipoprotein lipase: impact on biochemical and cardiovascular phenotypes. *J Lipid Res.* 2016; 57(9): 1601-1607.
35. Hesse D, Jaschke A, Chung B, Schürmann A. Trans-Golgi proteins participate in the control of lipid droplet and chylomicron formation. *Biosci Rep.* 2013; 33(1): 1-9.
36. Hoekstra M, Van Berkel T, Van Eck M. Scavenger receptor BI: a multi-purpose player in cholesterol and steroid metabolism. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(47): 5916-5924.
37. Huang R, Silva R, Jerom W, Kontush A, Chapman M, Curtiss L, Hodges TJ, Davidson WS. Apolipoprotein A-I structural organization in high density lipoprotein isolated from human plasma. *Nat Struct Mol Biol.* 2011; 18(4): 416-422.
38. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9: 14.
39. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 1273042.
40. Jump DB, Tripathy S, Depner CM. Fatty acid-regulated transcription factors in the liver. *Annu Rev Nutr.* 2013; 33: 249-269.
41. Koukos G, Chroni A, Duka A, Kardassis D, Zannis V. Naturally occurring and bioengineered apo A-I mutations that inhibit the conversion of discoidal to spherical HDL: the abnormal HDL phenotypes can be corrected by treatment with LCAT. *Biochem J.* 2007; 406(1): 167-174.
42. Latimer J, Batty JA, Neely RDD, Kunadian V. PCSK9 inhibitors in the prevention of cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42(3): 405-419.
43. Lee J, Park Y, Koo S. ATP binding cassette transporter A-I and HDL metabolism: effects of fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2012; 23(1): 1-7.
44. Lund-Katz S, Phillips MC. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell Biochem.* 2010; 51: 183-227.
45. Luo M, Peng D. The emerging role of apolipoprotein C-III: beyond effects on triglyceride metabolism. *Lipids Health Dis.* 2016; 15(1): 184.
46. Maieran S, Serban M-C, Rizzo M, Lippi G, Sahebkar A, Banach M. The potential role of mitochondrial ATP synthase inhibitory factor 1 (IF1) in coronary heart disease: a literature review. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 35.
47. März W, Kleber ME, Scharnagi H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, Parhofer KG, von Eckardstein A, Landmesser U, Laufs U. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106(9): 663-675.

48. Movva R, Rader D. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem*. 2008; 54(5): 788-800.
49. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Rodwell VW, Weil PA (editores). *Harper Bioquímica ilustrada*. 28 ed. México DF: McGraw Hill; 2010.
50. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Ai M, Tanaka A. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(15-16): 1306-1318.
51. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of biochemistry*. 5 ed. New York: WH Freeman and Company; 2008.
52. Norata GD, Tavori H, Pirillo A, Fazio S, Catapano AL. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Cardiovasc Res*. 2016; 112(1): 429-442.
53. Ossoli A, Pavanello C, Calabresi L. High-density lipoprotein, lecithin: cholesterol acyltransferase, and atherosclerosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016; 31(2): 223-229.
54. Park K-H, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci*. 2015; 30(9): 1213-1225.
55. Qamar A, Khetarpal SA, Khera AV, Qasim A, Rader DJ, Reilly MP. Plasma ApoC-III levels, triglycerides, and coronary artery calcification in type 2 diabetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(8): 1880-1888.
56. Qiu X, Mistry A, Ammirati MJ, Chrnyk BA, Clark RW, Cong Y, Culp JS, Danley DE, Freeman TB, Geoghegan KF, Griffor MC, Hawrylik SJ, Hayward CM, Hensley P, Hoth LR, Karam GA, Lira ME, Lloyd DB, McGrath KM, Stutzman-Engwall KJ, Subashi AK, Subashi TA, Thompson JF, Wang IK, Zhao H, Seddon AP. Crystal structure of cholesterol ester transfer protein reveals a long tunnel and four bound lipid molecules. *Nat Struct Mol Biol*. 2007; 14(2): 106-113.
57. Rader D. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. 2006; 116(12): 3090-3100.
58. Reimund M, Kovrov O, Olivecrona G, Lookene A. Lipoprotein lipase activity and interactions studied in human plasma by isothermal titration calorimetry. *J Lipid Res*. 2017; 58(1): 279-288.
59. Röhrl C, Stangl H. HDL endocytosis and resecretion. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1831(11): 1626-1633.
60. Rousset X, Vaisman B, Amar M, Sethi A, Remaley AT. Lecithin: cholesterol acyltransferase--from biochemistry to role in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009; 16(2): 163-171.
61. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Research*. 2014; 55(2): 168-179.
62. Salazar J, Olivar LC, Ramos E, Chávez-Castillo M, Rojas J, Bermúdez V. Dysfunctional high-density lipoprotein: an innovative target for proteomics and lipidomics. *Cholesterol*. 2015; 2015: 1-22.
63. Savel J, Lafitte M, Pucheu Y, Pradeau V, Tabarin A, Couffignal T. Very low levels of HDL cholesterol and atherosclerosis, a variable relationship--a review of LCAT deficiency. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 357-361.
64. Schulz R, Schlüter K-D, Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol*. 2015; 110(2): 4.
65. Schulz R, Schlüter K-D. PCSK9 targets important for lipid metabolism. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017; 12(Suppl 1): 2-11.
66. Scott Kiss R, Sniderman A. Shunts, channels and lipoprotein endosomal traffic: a new model of cholesterol homeostasis in the hepatocyte. *J Biomed Res*. 2017; 31(2): 95-107.
67. Seidah NG. The PCSK9 revolution and potential of PCSK9-based therapies to reduce LDL-cholesterol. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017; 1: e201702.
68. Sniderman AD, de Graaf J, Couture P, Williams K, Kiss RS, Watts GF. Regulation of plasma LDL: the ApoB paradigm. *Clin Sci (London)*. 2010; 118(Pt 5): 333-339.
69. Song K, Han Y, Zhang L, Liu G, Yang P, Cheng X, Bu L, Sheng H, Qu S. ATP synthase β -chain overexpression in SR-BI knockout mice increases HDL uptake and reduces plasma HDL level. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014: 356432.
70. Soran H, Adam S, Mohammad JB, Ho J, Schofield J, Kwok S, Siahmansur T, Liu Y, Syed AA, Dhage SS, Stefanutti C, Donn R, Malik RA, Banach M, Durrington PN. Hypercholesterolaemia - practical information for non-specialists. *Arch Med Sci*. 2018; 14(1): 1-21.
71. Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. High density lipoprotein biogenesis, cholesterol efflux, and immune cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(11): 2561-2565.

72. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 2015; 7(11): 719-741.
73. Su X, Peng D-Q. New insights into ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular disease. *Lipids Health Dis.* 2018; 17: 12.
74. The TG and HDL working group of the exome sequencing project, National Heart, Lung, and Blood Institute. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2014; 371(1): 22-31.
75. Tiwari S, Siddiqi SA. Intracellular trafficking and secretion of very low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(5): 1079-1086.
76. Tran-Dinh A, Diallo D, Delbosc S, Varela-Pérez M, Dang QB, Lapergue B, Burillo E, Michel JB, Levoye A, Martin-Ventura JL, Meilhac O. HDL endothelial protection. *Br J Pharmacol.* 2013; 169(3): 493-511.
77. Vergés B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetología.* 2015; 58(5): 886-899.
78. Xu X, So JS, Park JG, Lee AH. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP. *Semin Liver Dis.* 2013; 33(4): 301-311.
79. Yan H, Fogo AB, Kon V. Kidneys: key modulators of HDL levels and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016; 25(3): 174-179.
80. Yin K, Agrawal DK. High density lipoprotein: a novel target for antirestenosis therapy. *Clin Transl Sci.* 2014; 7(6): 500-511.
81. Yuhanna IS, Zhu BE, Cox L, Hahner S, Osborne-Lawrence P, Lu P, Marcel YL, Anderson RG, Mendelsohn ME, Hobbs HH, Shaul PW. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med.* 2001; 7(7): 853-857.
82. Zhao Z, Michaely P. The role of calcium in lipoprotein release by the LDL receptor. *Biochemistry.* 2009; 48(30): 7313-7324.

CAPÍTULO 3. ATEROSCLEROSIS

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad crónica que afecta a las arterias de mediano y gran tamaño, y es la causante del infarto agudo al miocardio, de la angina inestable (cardiopatías isquémicas) y de la enfermedad cerebrovascular (isquemia cerebral).

Esta se considera una causa subyacente de la enfermedad cardiovascular (ECV), que actualmente constituye la principal causa de muerte global, estando implicada en casi un tercio de las muertes que ocurren en el mundo.

Los principales factores de riesgo de la ECV son la dislipidemia, la hipertensión, el consumo de cigarrillo y la diabetes mellitus (factores modificables), así como la edad, el sexo, los antecedentes familiares y las anomalías genéticas (factores no modificables). Otros factores de riesgo incluyen la hiperhomocisteinemia, la lipoproteína (a), el estilo de vida sedentario, la obesidad y la personalidad tipo A (estilo de vida competitivo y estresante).

En los últimos años, la incidencia de la ECV ha ido en aumento, como resultado de la epidemia mundial de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, ambas condiciones consideradas como factores de riesgo principales para la aterosclerosis.

PROCESO GLOBAL DE LA ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica que se desarrolla de manera gradual. La etapa inicial consiste en el paso de las LDL dentro de la capa íntima arterial y su retención subendotelial en áreas específicas de las arterias, en particular en regiones donde el flujo sanguíneo laminar es alterado por bifurcaciones, ramificaciones o curvaturas en las arterias. Las lipoproteínas retenidas en la matriz subendotelial sufren diversas modificaciones enzimáticas y no enzimáticas, dando lugar a una respuesta inflamatoria de bajo grado. Esta respuesta lleva a la activación del endotelio, produciendo un endotelio disfuncional, fenotípica y funcionalmente alterado; así como al reclutamiento de monocitos y de otras células inmunes de origen vascular (linfocitos T y B) y de células de músculo liso procedentes de la pared arterial hacia la capa íntima arterial, originando una placa de ateroma. En ese microambiente se genera una producción masiva de mediadores proinflamatorios, que acelera el reclutamiento de más leucocitos y mantiene un estado inflamatorio de bajo grado. Los monocitos se transforman en macrófagos y captan las LDL modificadas en una manera no regulada, hasta convertirse en células espumosas.

En la mayoría de los casos, las lesiones ateroscleróticas sufren una resolución parcial, caracterizada por la formación de una capa fibrosa. La remodelación posterior de la

pared arterial, resultando en la preservación del flujo sanguíneo luminal, y la formación de vasos colaterales ayudan a prevenir una isquemia terminal.

No obstante, ciertos tipos de lesiones ateroscleróticas se transforman con el tiempo en placas vulnerables, que contienen un centro necrótico grande; además, sufren un adelgazamiento de la capa fibrosa y un mayor estado inflamatorio. Estas características pueden llevar a la ruptura o erosión de la placa, ocasionando un proceso trombótico. Si la trombosis es oclusiva puede resultar en un infarto al miocardio o en isquemia cerebral.

Paso de las lipoproteínas a través del endotelio

El paso de las lipoproteínas a través del endotelio parece estar limitado únicamente por el tamaño de la partícula; de modo que solo pueden atravesarlo partículas pequeñas. Las lipoproteínas y los remanentes de lipoproteínas de hasta 70 nm pueden cruzar el endotelio intacto por medio de transcitosis; por lo tanto, la LDL (18-25 nm) y la IDL (25-35 nm) pueden cruzarlo fácilmente.

Estudios experimentales muestran que el tamaño de la partícula es una clave determinante de la aterogenicidad. Los quilomicrones y las VLDL grandes no penetran la pared arterial; no obstante, sus remanentes más pequeños penetran la capa íntima arterial, se unen y son retenidos por la matriz de tejido conectivo.

En placas ateroscleróticas humanas y de conejo se ha demostrado la acumulación de los remanentes de TRL (remanentes de quilomicrones y de VLDL). Estos son aterogénicos, no solo por su pequeño tamaño, sino también como resultado de su progresivo enriquecimiento con colesterol y empobrecimiento de triglicéridos por la acción enzimática.

En general, dichos remanentes contienen un nivel significativo de colesterol; cada partícula posee de cinco a 40 veces más colesterol que la partícula de LDL y por esta razón los niveles elevados de remanentes pueden llevar a una aterosclerosis acelerada. Sin embargo, como señalan Borén y colegas (1), estos remanentes no pueden cruzar el endotelio tan fácilmente como lo hacen las LDL. Por esta razón, la LDL se considera como la principal partícula aterogénica.

Cabe destacar que tanto las partículas de LDL como las de HDL atraviesan el endotelio sin problema, debido a su pequeño tamaño; pero su efecto es opuesto: la LDL es aterogénica y la HDL funcional es antiaterogénica, por su función de sacar el colesterol y llevarlo al hígado para su eliminación.

Las alteraciones en la permeabilidad o la pérdida de células endoteliales más allá del recambio normal no son necesarias para la aterogénesis, porque el endotelio normal transporta o “gotea” muchas moléculas, incluyendo las lipoproteínas. La tasa de entrada de la LDL en las arterias normales excede de manera significativa la tasa de acumulación de la LDL. Se sabe que hay una acumulación prelesional temprana de lipoproteínas aterogénicas en sitios focalmente concentrados en las arterias, pero no

hay diferencia en la tasa de entrada entre sitios susceptibles o propensos a la aterogénesis versus sitios no susceptibles. Esto indica que es la retención y no la permeabilidad endotelial aumentada al influjo de lipoproteínas, el evento patológico clave en la iniciación de la aterogénesis.

Retención de LDL

Una vez que la lipoproteína ha atravesado el endotelio, reacciona con los glucosaminoglucanos (GAG) de los proteoglucanos que forman parte de la matriz de la capa íntima arterial (Figura N° 1). Los GAG están cargados negativamente por la presencia de numerosos grupos sulfato y reaccionan con los aminoácidos de la ApoB-100 cargados positivamente.

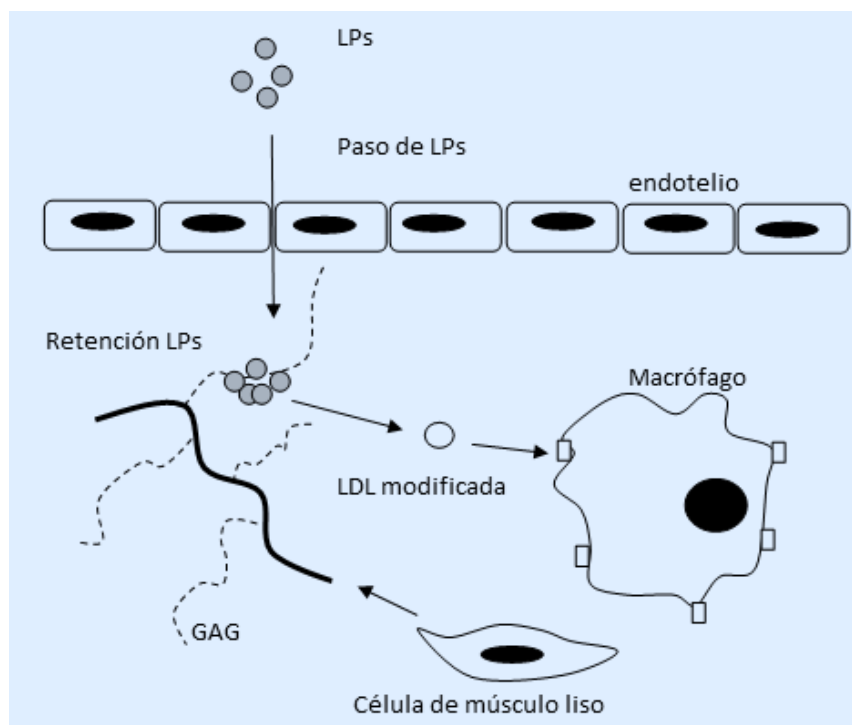


Figura N° 1. Retención de LDL. Las lipoproteínas que contienen ApoB (LPs) atraviesan el endotelio y son retenidas por la matriz extracelular, producida por las células de músculo liso. El mayor tiempo de residencia permite la modificación de las LPs. Las lipoproteínas modificadas son captadas por receptores de los macrófagos. Fuente: Hurt-Camejo, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, Camejo G. Cellular consequences of the association of ApoB lipoproteins with proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(6): 1011-1017.

Los proteoglucanos predominantes en el lecho vascular son: versicán, biglicán y decorín; con el versicán y el biglicán enriquecidos en las regiones propensas a la aterosclerosis y el decorín enriquecido en áreas protegidas de la aterosclerosis.

Existen cuatro tipos de GAG asociados a estos proteoglucanos: heparín sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato y queratán sulfato. La composición de cada uno de estos GAG parece mediar un efecto diferencial de asociación con la LDL. Así, por

ejemplo, las cadenas de condroitín sulfato asociadas con versicán y biglicán muestran una mayor afinidad por la LDL, que las cadenas de dermatán sulfato asociadas a decorín.

Modificación de la LDL

Una vez retenidas las partículas de LDL, estas son susceptibles de sufrir modificaciones enzimáticas (por acción de la mieloperoxidasa, la fosfolipasa A2, la catepsina D, las lipoxigenasas, la esfingomielinasa, entre otras) y no enzimáticas (por efecto de especies reactivas del oxígeno y la glucosa).

La mayoría de las modificaciones de las LDL ocurren en la capa íntima arterial, pues en el plasma hay una variedad de sustancias que pueden prevenir muchas de las modificaciones, especialmente las oxidativas. Además, la retención por parte de los GAG da un mayor tiempo para que se efectúen los cambios.

Se tiene conocimiento de que la modificación de los componentes de la LDL altera las propiedades que contribuyen a sus efectos aterogénicos. Entre dichas modificaciones se encuentran los cambios en la ApoB-100, que destruyen la capacidad de la LDL de unirse a LDLR.

Modificaciones enzimáticas

La modificación más estudiada es la oxidación de la partícula, mediante la cual se genera la LDL oxidada, que en realidad es un grupo de diversas especies de partículas de LDL oxidada, según la molécula afectada y los productos obtenidos.

En general, las LDL oxidadas se pueden dividir en dos grandes grupos: las LDL mínimamente modificadas (MM-LDL, del inglés “*minimally modified LDL*”) y las LDL oxidadas completa o extensivamente o solo LDL oxidadas (LDLox). Las MM-LDL mantienen su capacidad de unirse a LDLR y no son reconocidas por la mayoría de los receptores “*scavenger*”; mientras que las LDLox no son reconocidas por LDLR, pero sí por una gran variedad de receptores “*scavenger*”.

En la actualidad, el término “LDL oxidada” se utiliza para describir una amplia variedad de preparaciones de partículas de LDL que han sido modificadas *ex vivo*, bajo condiciones definidas o aisladas de fuentes biológicas. Al respecto, cabe destacar que hasta el momento no hay un método estándar para preparar las LDL oxidadas *ex vivo* y las preparaciones aisladas de los tejidos difieren de manera significativa entre los laboratorios, tanto en composición como en sus efectos biológicos, aun bajo condiciones idénticas de oxidación.

Hay oxidaciones en los ácidos grasos (que pueden generar peróxidos de ácidos grasos, hidróxidos de ácidos grasos y aldehídos); productos de oxidación del colesterol; y productos de oxidación de la ApoB-100 (carbonilos proteicos, fragmentos proteolisados, enlaces cruzados, aductos proteína-lípido, cisteína, histidina, metionina, lisina, arginina, triptófano y tirosina modificadas). Cada componente de la partícula puede ser oxidado.

Modificaciones no enzimáticas

Entre las LDL químicamente modificadas se encuentran la LDLox, la LDL acetilada, la LDL etilada, la LDL metilada y la LDL glicada. Esta última se produce especialmente en las personas diabéticas, pues acumulan productos finales de glicación avanzada (AGEs, del inglés “*advanced glycation end products*”).

Uno de los mecanismos de aterogénesis acelerada en los individuos diabéticos es la reacción no enzimática entre la glucosa y las proteínas o lipoproteínas en la pared arterial. La glicación ocurre sobre todo en residuos de lisina de la ApoB en el dominio de unión a LDLR. El nivel de glicación se correlaciona con los niveles de glucosa plasmáticos y produce un deterioro de la toma de LDL modificada por su receptor LDLR, comparada con la toma de LDL nativa y una unión preferencial hacia receptores tipo SR en los macrófagos humanos. Adicionalmente, la hiperglucemia induce un gran número de alteraciones en el tejido vascular que aceleran la aterosclerosis.

Como causantes de todas estas modificaciones químicas no enzimáticas han emergido dos mecanismos: la glicación de proteínas y lípidos y el estrés oxidativo que afecta también a las proteínas y lípidos. Notablemente, ambos mecanismos se encuentran interconectados entre sí.

Un factor importante en este proceso es el grado de acidez de la capa íntima. Las lesiones ateroscleróticas con frecuencia son hipóxicas y exhiben concentraciones elevadas de lactato y una acidificación local del fluido extracelular. La acidez aumenta las modificaciones oxidativas, proteolíticas y lipolíticas de la LDL y de otras lipoproteínas que contienen ApoB, y favorece la afinidad de dichas lipoproteínas (LDL, VLDL e IDL) por los proteoglicanos. Además, el pH ácido estimula la secreción de citoquinas proinflamatorias y proaterogénicas por parte de los monocitos y de los macrófagos. Otro efecto citado es una captación mayor de LDL nativa y modificada por parte de los macrófagos.

Activación o disfunción endotelial

El endotelio realiza una serie de funciones vitales para la homeostasia corporal. Este se encuentra formado por una monocapa de células endoteliales (CE), que sintetizan y liberan una gran variedad de sustancias, tales como:

- Sustancias vasoactivas que regulan el tono vascular, la presión sanguínea y el flujo sanguíneo local (óxido nítrico, angiotensina II, endotelina-1, entre otras).
- Sustancias que participan en la coagulación (proteína C, proteína S, factor tisular, trombomodulina y otras más), en la fibrinólisis (activador tisular del plasminógeno, urokinasa e inhibidor del activador del plasminógeno) y en reacciones inflamatorias e inmunológicas (factor de necrosis tumoral alfa o TNF α , MCP-1, selectinas y otras).
- Factores de crecimiento (factor de crecimiento tipo insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento transformante).
- Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno.

En condiciones normales, las CE producen todas esas sustancias, y hay un balance entre ellas, que hace que el endotelio sea antiinflamatorio, anticoagulante, antioxidante y antiaterogénico. No obstante, existen diversos factores y situaciones que hacen que las CE se vuelvan disfuncionales, adoptando un fenotipo alterado, caracterizado por una biodisponibilidad reducida de óxido nítrico, un estrés oxidativo aumentado, una mayor producción de factores protrombóticos y proinflamatorios y una vasorreactividad aumentada. En las pruebas de funcionalidad se observa una vasodilatación dependiente del endotelio deteriorada, producto de una menor biodisponibilidad del óxido nítrico.

Entre los factores de riesgo más importantes para la disfunción endotelial pueden mencionarse la hiperglucemia, la hipertensión arterial, el fumado, las dislipidemias, la edad y la hiperhomocisteinemia. Todos ellos son también factores de riesgo de la aterosclerosis. Al respecto, cabe mencionar que el endotelio es visto como un integrador del riesgo vascular: los mecanismos de los factores de riesgo que llevan a la aterosclerosis pueden verse mejor a nivel del endotelio, sitio donde todas estas señales patogénicas convergen en una o varias vías comunes en la génesis de la aterosclerosis.

Se sabe que la lesión aterosclerótica no se desarrolla en cualquier lugar, sino que se concentra en regiones donde hay ramificaciones, curvas o bifurcaciones en el tronco arterial. En estas áreas, regiones aterosusceptibles, se observa que el flujo sanguíneo está alterado o distorsionado y no es uniforme. Además, en estas áreas las CE presentan un fenotipo y una función alteradas.

La exposición de células endoteliales de cultivo a un flujo laminar alterado produce estrés oxidativo, así como alteraciones en la forma celular, en la organización del citoesqueleto y en las proteínas de unión intercelular, similares a las observadas en las áreas susceptibles a aterosclerosis de la vasculatura arterial *in vivo*.

Las células endoteliales de regiones ateresistentes, por su parte, presentan una forma elipsoidal y un alineamiento coaxial en la dirección de flujo primario, en contraste a las regiones aterosusceptibles, donde este patrón ordenado no existe y las células presentan una forma cuboidal.

Regulación de la función endotelial mediante el control de la expresión génica

A nivel molecular, los fenotipos endoteliales ateroprotector y aterosusceptible están asociados con patrones característicos de expresión génica. Entre las distinciones más importantes se encuentran la activación de integradores de la transcripción KLF2 (del inglés “*Kruppel-like factor 2*”) y KLF4 (del inglés “*Kruppel-like factor 4*”) en el endotelio ateroprotectivo y la activación de la vía NF-kB en el endotelio aterosensible. Los tres son factores de transcripción; dos de ellos (KLF2 y 4) estimulan programas génicos ateroprotectores, mientras que el otro (NF-kB) favorece un programa aterosusceptible.

Cabe señalar que uno de los principales moduladores de la expresión endotelial de genes es el régimen de flujo al que está expuesto el endotelio (2). El flujo sanguíneo es

detectado a nivel de la célula endotelial por medio de múltiples mecanosensores (moléculas que responden inicialmente a los cambios en el ambiente mecánico para generar una mecanotransducción), localizados en la membrana plasmática. Estos incluyen integrinas, receptores tirosina quinasas, receptores con proteínas G acopladas, canales iónicos y proteínas de las uniones intercelulares.

De tal forma, el flujo laminar uniforme, a través del aumento de KLF2, promueve un incremento de la expresión de varios genes relevantes en la ateroprotección, en particular de eNOS (la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial), de COX-2 (la isoforma inducible de la ciclooxigenasa) y de la superóxido dismutasa dependiente de manganeso (Mg-SOD). Todas estas enzimas ejercen fuertes efectos antitrombóticos, antiadhesivos, antiproliferativos y antioxidantes.

Por el contrario, el flujo laminar oscilatorio (turbulento) induce la expresión de MCP-1, VCAM-1, ICAM-1, selectinas E y P e interleucinas IL-6 e IL-8. Todos ellos con funciones proinflamatorias.

Entonces, se tiene un escenario con ciertas regiones arteriales susceptibles a la aterogénesis, que presentan un endotelio alterado por efecto del flujo turbulento ocasionado por bifurcaciones, ramificaciones o curvaturas del árbol arterial. A esta condición de susceptibilidad arterial a la aterogénesis debe agregársele la presencia de diversos factores de riesgo (dislipidemia, fumado, hiperglucemia, hipertensión, inflamación crónica, entre otros), que promueven la disfunción endotelial y por ende, la aterogénesis.

En el caso de la LDLox, el daño endotelial, y la disfunción consecuente, es causado por la activación del receptor LOX-1 (del inglés "*lectin-like oxLDL-1*"), que induce la adhesión monocitaria al endotelio, mediante una expresión aumentada de los receptores endoteliales de adherencia a monocitos (P-selectina, ICAM-1 y VCAM-1). Además, estimula la producción y secreción endotelial de una sustancia quimioatrayente de monocitos (MCP-1), promoviendo la migración monocitaria dentro de la capa íntima. A la vez, genera un aumento del estrés oxidativo y la apoptosis endotelial.

Muchas de estas señales proinflamatorias (TNF α , LDLox y ROS) convergen en la activación del factor NF-kB, que en última instancia produce una expresión aumentada de genes proinflamatorios (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 y selectinas P y E). Además, el TNF α (del inglés "*Tumor Necrosis Factor α* ") promueve una mayor producción de ROS (estrés oxidativo por medio de la activación de la enzima NADPH oxidasa). El resultado de todo esto es un endotelio que promueve la aterosclerosis.

Reclutamiento y paso de los monocitos a través del endotelio. Transformación de los monocitos a macrófagos

El endotelio de las regiones ateropropensas expresa en forma aumentada receptores y sustancias quimioatrayentes para los monocitos circulantes (ICAM-1, VCAM-1 y MCP-1), cuyo efecto global es atraer y unir monocitos.

En un primer paso, los leucocitos se adhieren débilmente a la superficie endotelial, y se mueven sobre esta hasta alcanzar una unión firme por medio de receptores ubicados en la membrana de ambas células. Las moléculas VCAM-1 e ICAM-1, que se unen a VLA-4 y LFA-1, respectivamente, son importantes para la adhesión fuerte de los monocitos al endotelio. Después de esto, los leucocitos se desplazan sobre la superficie endotelial hasta alcanzar las uniones entre las células endoteliales adyacentes. En un interesante artículo (3), Muller describe cómo los leucocitos adoptan una forma ameboide para desplazarse entre las células endoteliales, en un proceso que no dura más de uno o dos minutos.

Todo el proceso completo, desde la interacción inicial endotelio-leucocito hasta completar el paso al otro lado del endotelio, es mediado por receptores en ambas membranas. Los tres pares principales de receptor y quimioquina implicados son CCR2-CCL2, CX3CR1-CX3CRL1 y CCR5-CCL.

Dentro de la íntima arterial el monocito se transforma en un macrófago; pasa de ser una célula de forma redondeada a una célula de forma irregular y capaz de tomar antígenos. *In vitro* la diferenciación monocito-macrófago es inducida por el factor estimulante de colonias de macrófago (M-CSF, del inglés “*macrophage colony-stimulating factor*”). El tratamiento de los monocitos con M-CSF resulta en una reducción de la expresión del marcador de superficie CD14 y la inducción de marcadores específicos de macrófagos, tal como CD14.

Este punto de vista tradicional que señala que cada macrófago presente en el ateroma se origina de un monocito circulante es debatido en la actualidad. Ahora se plantea que los macrófagos en el ateroma pueden tener dos orígenes: a partir de los monocitos y por la proliferación *in situ* de macrófagos presentes en la placa de ateroma. Las señales que inducen la proliferación de los macrófagos no son conocidas con certeza, aunque la LDLox podría estar involucrada.

Para complicar más el tema, se menciona que tal vez las células no mieloides podrían originar fagocitos tipo macrófagos en la placa. El candidato es la célula de músculo liso vascular (VSMC, del inglés “*vascular smooth muscle cells*”), que durante el proceso de aterogénesis puede adquirir un fenotipo similar al del macrófago.

Polarización de los macrófagos

La población de los macrófagos presente en la placa es bastante heterogénea, componiéndose de una mezcla variada de fenotipos, que refleja tal vez la diversidad local de moléculas estimuladoras e inhibitoras. En general, los macrófagos son células altamente heterogéneas y con una gran plasticidad, y dependiendo de sus interacciones con las células adyacentes y con el microambiente, pueden ejercer funciones inflamatorias o antiinflamatorias.

Existen al menos dos subtipos de macrófagos que pueden ser inducidos por una mezcla de estímulos:

- **M1:** se caracterizan por un predominio de las vías de NF- κ B y NLRP3, y producen predominantemente moléculas proinflamatorias: TNF α , IL6, IL-12, IL-1 β , iNOS y ROS, entre otras. La presencia de este tipo de fagocitos marca el predominio de un proceso inflamatorio.
- **M2:** presentan un predominio de las vías de Nr4a1 y PPAR γ , con una producción de citoquinas antiinflamatorias, como IL-10, IL-13, IL-19 y TGF β , y una síntesis disminuida de citoquinas proinflamatorias. Estos macrófagos son antiinflamatorios y participan en procesos de reparación.

Además de M1 y M2, es probable que en la placa se encuentren otras poblaciones de macrófagos; unas con un perfil aterogénico y otras con un perfil antiaterogénico.

En las placas el fenotipo de los macrófagos está sujeto a modulaciones por varios factores, incluyendo citoquinas, quimioquinas, complejos inmunes y lípidos (lipoproteínas oxidadas, cristales de colesterol y ácidos grasos). La clasificación de los fenotipos de los fagocitos está basada en modelos *in vitro*, y probablemente los macrófagos puros M1 y M2 no existan en las placas, donde los macrófagos están expuestos a una gran variedad de estímulos que dan como resultado la presencia de fagocitos con diferentes fenotipos.

Aunado a la gran diversidad de poblaciones de macrófagos, se piensa que su fenotipo es muy dinámico y quizás sufra cambios durante la progresión de la aterosclerosis, influido por el grado de captación de lípidos. Los diferentes fenotipos resultantes afectan la habilidad de los fagocitos para captar LDLox, efluir colesterol hacia la HDL, producir moléculas proinflamatorias o antiinflamatorias, y remodelar y reparar el tejido. Todos estos factores y habilidades terminan afectando la sobrevivencia y la capacidad de este tipo de células para llevar a cabo la esferocitosis, un proceso de eliminación de células apoptóticas.

Dentro de este proceso, se debe tener presente que los macrófagos polarizados o diferenciados hacia un fenotipo proinflamatorio secretan factores que estimulan la aterosclerosis. Sirva de ejemplo la producción de TNF α , conocido por causar alteraciones en la célula endotelial, dando lugar a la disfunción endotelial, que promueve el reclutamiento aumentado de monocitos hacia la capa íntima, favoreciendo la formación y el desarrollo del ateroma.

Transformación de los macrófagos en células espumosas

En la génesis y progresión de la aterosclerosis la LDLox desempeña un papel más importante que el de la LDL nativa o no modificada, pues la oxidación de la ApoB-100 decrece su afinidad por el LDLR y aumenta su afinidad por los receptores “scavenger”, como CD36 y LOX-1. Este cambio de afinidad es uno de los principales factores que posibilitan la transformación de los macrófagos en células espumosas, las cuales se caracterizan por tener numerosas gotas de colesterol esterificado, que son visualizadas con un colorante neutro de lípidos, como el rojo aceite O.

La génesis de la célula espumosa puede ubicarse en una alteración del metabolismo del colesterol a nivel de los macrófagos, que permite que este se acumule en forma patológica en la célula.

Influjo de colesterol

Cabe señalar que el colesterol ingresa en los macrófagos mediante captación de las partículas de LDL modificadas, especialmente de LDLox, a través de los receptores “scavenger” CD36, SR-BI, LOX-1 y SR-A1. Además, la LDL puede ingresar a los macrófagos por pinocitosis.

Los principales protagonistas en la captación alterada de LDL modificada son precisamente esos receptores activados de manera no regulada, los cuales captan también los remanentes de quilomicrones y de VLDL (IDL), sin necesidad de que estos sean modificados.

La transformación monocito/macrófago aumenta la expresión de los receptores “scavenger” y disminuye la expresión de LDLR en la superficie del macrófago.

Receptor CD36

El receptor CD36 es una glicoproteína de 88 KDa, constituida por 472 aminoácidos organizados en dos dominios y expresada en varios tipos celulares, incluyendo monocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales. Este receptor se une a numerosos ligandos, incluyendo trombospondina, fosfolípidos oxidados, LDLox, ácidos grasos de cadena larga, péptidos A β amiloides, entre otros.

Se sabe que la CD36 tiene diversas vías de señalización, interactuando con otros receptores de membrana, como integrinas, TLRs (del inglés “*Toll-like receptors*”) y tetraspinas, por lo que media diversos procesos celulares.

En el proceso aterogénico, CD36 participa en la inhibición de la migración causada por la LDLox, pues el bloqueo de la vía de CD36 restaura la migración de los macrófagos en presencia de LDLox. Esta inhibición hace que los macrófagos activados permanezcan en el ateroma, manteniendo el estímulo inflamatorio local, que permite el desarrollo y el crecimiento de la placa.

La unión de LDLox a CD36 también activa a las plaquetas, induciendo la expresión de selectina P y la liberación de quimioquinas que promueven la aterosclerosis.

Eflujo de colesterol

El eflujo de colesterol de los macrófagos se lleva a cabo mediante los transportadores ABCA1, ABCG1 y SR-BI. Estos transfieren el exceso de colesterol a la partícula de HDL o a la ApoA-I pobre en lípidos. De tal forma, este evento resulta de gran relevancia y contribuye a prevenir el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

Entre ambos procesos, influjo y eflujo, debe existir un balance, para evitar un exceso o una deficiencia de colesterol intracelular.

Es importante tener presente que aunque la partícula LDL nativa no genera células espumosas, pues su entrada es regulada a través de una síntesis variable del LDLR y de la enzima HMGCoA reductasa según los niveles de colesterol presentes dentro de la célula, los receptores “scavenger” pueden captar colesterol sin ninguna restricción o regulación y son los responsables de la acumulación patológica de colesterol en el macrófago.

Después de captar las lipoproteínas por medio de los receptores “scavenger”, el colesterol esterificado de la lipoproteína es hidrolizado en el lisosoma a colesterol libre. Esta molécula es enviada al retículo endoplásmico, reesterificada por la enzima ACAT y finalmente, almacenada en gotas lipídicas.

Este almacenamiento de colesterol esterificado es reversible; la enzima nCEH puede convertir CE a colesterol no esterificado según las necesidades celulares.

Si el influjo de colesterol es excesivo, el colesterol libre no puede ser esterificado de manera eficiente o ser transferido a aceptores extracelulares. Una consecuencia de ello es que los dominios ricos en colesterol de la membrana (las balsas lipídicas o “*lipid rafts*”) no pueden ser desensamblados apropiadamente y la activación inmune se mantiene en un alto nivel, produciendo un estado inflamatorio crónico.

Además, el enriquecimiento de colesterol de la membrana puede incrementar la vía de señalización generada por medio de las balsas lipídicas, particularmente la vía de señalización del TLR y la activación subsecuente del factor NF- κ B. La vía de este factor lleva a la producción de factores proinflamatorios y proaterogénicos.

El colesterol en exceso puede precipitarse, dando lugar a cristales de colesterol dentro del macrófago, que activan a los inflamasomas. Un inflamasoma es un complejo citoplásmico que contiene numerosas proteínas y sirve como plataforma de activación de la citoquina IL1 β , conocida por su potente efecto inflamatorio. Existen diversos tipos de inflamasomas (NLRP1, NLRP2, NLRP3, entre otros) y en este caso particular el tipo implicado es el NLRP3. Estos pueden ser activados por diversas señales o moléculas, como los cristales de urato monosódico, los cristales de colesterol, ROS y otros. También pueden ser activados por la LDLox.

De tal forma, se tiene un cuadro con macrófagos activados captando cantidades crecientes de lipoproteínas ricas en colesterol, hasta transformarse en células espumosas, caracterizadas por contener un exceso de colesterol.

El colesterol en exceso mantiene por diversas vías un estado inflamatorio crónico, que promueve la aterosclerosis hasta la generación de una placa madura.

Desarrollo de la placa de ateroma

La pared arterial sana se caracteriza por la presencia de pocas células inmunes, principalmente en la adventicia. La acumulación de macrófagos dentro del subendotelio constituye uno de los primeros pasos de la aterogénesis.

La estría grasa con macrófagos puede ser observada en aortas fetales humanas, especialmente si la madre es hipercolesterolémica. Estos macrófagos tempranos se acumulan en regiones susceptibles de las arterias, donde el endotelio presenta un fenotipo alterado (expresión aumentada de moléculas de adhesión, entre otros fenómenos), junto con una acumulación de partículas de lipoproteínas ApoB. Las lipoproteínas acumuladas son propensas a sufrir varias modificaciones (oxidación, agregación, glicación, cortes proteolíticos, entre otras), que las vuelven proinflamatorias y promueven la alteración del endotelio adyacente. La acumulación de monocitos/macrófagos y lipoproteínas continúa si el estímulo (hiperlipidemia, diabetes, fumado, obesidad y otros) también persiste.

Adicionalmente, hay una acumulación en menor grado de otras células inmunes (linfocitos T y B), las cuales producen una serie de citoquinas con efectos variados, que promueven una inflamación local de la pared arterial, lo que a su vez ocasiona una mayor acumulación celular e inflamación. Toda esta acumulación celular marca la progresión de la aterosclerosis.

Dentro de la placa, los macrófagos se encuentran activados y consumen una gran cantidad de lipoproteínas modificadas, hasta convertirse en células espumosas, caracterizadas por presentar un metabolismo alterado del colesterol. Estas células espumosas se clasifican típicamente como un tipo de macrófago, que persiste en la placa y promueve la progresión de la enfermedad. La persistencia del estímulo inflamatorio-aterogénico sostiene una acumulación continua de monocitos/macrófagos y lipoproteínas ApoB como principales actores. El resultado es el crecimiento de la placa de ateroma y eventualmente, su ruptura (Figura N° 2).

Cabe destacar que los macrófagos que se acumulan en la placa parecen tener una capacidad disminuida de migración, contribuyendo a la imposibilidad de resolver el proceso inflamatorio y participando de este modo en la progresión de la placa. En las placas avanzadas, los macrófagos continúan siendo los principales contribuyentes del proceso inflamatorio, mediante la secreción de mediadores proinflamatorios.

La acumulación persistente de colesterol por parte de los macrófagos ocasiona su muerte y la liberación de su contenido, dando lugar a la formación del centro necrótico protrombótico de la placa, un componente clave de las placas inestables o vulnerables, que contribuye a su ruptura y al coágulo intravascular subsiguiente, que puede llevar al infarto al miocardio y a la isquemia cerebrovascular.

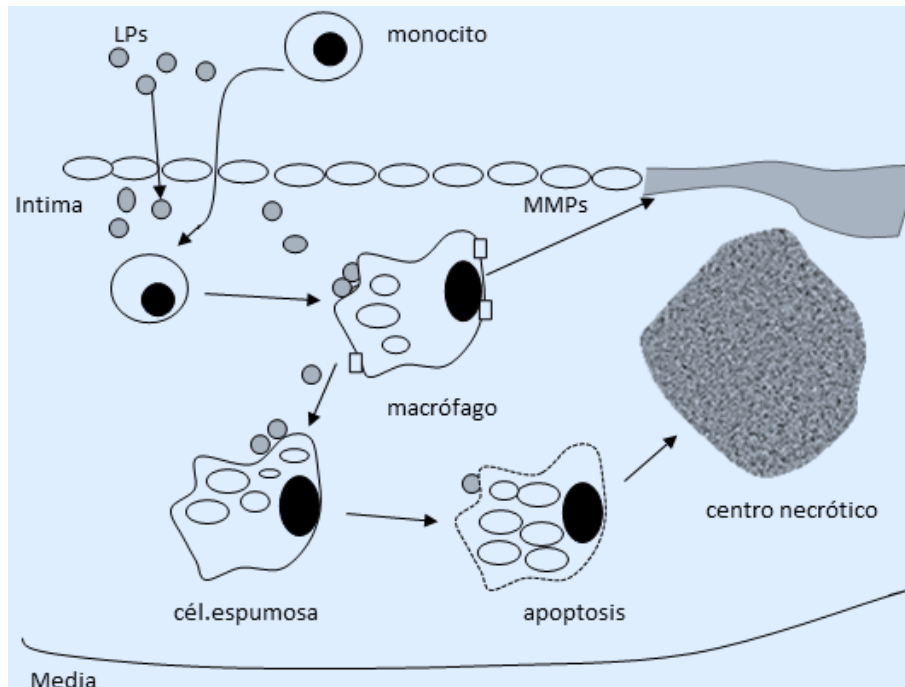


Figura N° 2. Desarrollo de la placa de ateroma. A través del endotelio disfuncional penetran lipoproteínas (LPs) y monocitos, que se acumulan dentro de la capa íntima. Los monocitos dan origen a los macrófagos (que también pueden proliferar a partir de macrófagos locales) y estos captan LPs modificadas hasta transformarse en células espumosas. La acumulación patológica de colesterol causa la apoptosis del macrófago/célula espumosa. Una apoptosis aumentada en presencia de una esfereocitosis defectuosa ocasiona la expansión del centro necrótico. Por otro lado, los macrófagos producen y secretan metaloproteinasas (MMPs), que debilitan la capa fibrosa por proteólisis de sus componentes. Fuente: Tabas I, García-Cerdeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol.* 2015; 209(1): 13-22.

La placa vulnerable

El balance entre las citoquinas proaterogénicas y las antiaterogénicas determina en buena medida la tasa de progreso de la aterosclerosis. También influyen diversos oxidantes y ROS que son generados a nivel local. Esto hace que la placa tenga un ambiente dinámico, en el cual la producción de citoquinas inflamatorias y sustancias oxidantes puede promover la progresión, la inestabilidad y la ruptura de la placa.

Con el tiempo, la estría grasa se convierte en una placa más avanzada, que contiene un centro necrótico cubierto por una capa fibrosa. Este centro posee células apoptóticas, restos celulares y cristales de colesterol; mientras que la capa fibrosa está compuesta de matriz extracelular (colágeno intersticial y células de músculo liso vascular (VSMCs, del inglés “vascular smooth muscle cells”).

Eventualmente, la ruptura y la erosión de la placa expone material subendotelial procoagulante a la sangre (factor tisular), provocando la agregación plaquetaria y una trombosis.

Ruptura y erosión

Desde el punto de vista estructural, las placas que están en alto riesgo de ruptura (las placas vulnerables) se caracterizan por presentar una remodelación externa, un centro lipídico grande y una cubierta fibrosa delgada (menos de 65 μm de grosor). Además, tienen abundancia de células inflamatorias, en especial en la capa fibrosa, un gran número de células apoptóticas (monocitos/macrófagos y VSMCs) y niveles elevados de angiogénesis o formación de nuevos vasos (neovascularización), que predisponen a una hemorragia intraplaca. Algunas presentan también una calcificación en parches, carente de forma densa.

La ruptura de la placa es la causa más común de trombosis coronaria, mientras que la erosión se observa en una cuarta parte de los síndromes coronarios agudos y es más común en personas jóvenes y mujeres.

La erosión consiste en una pérdida de endotelio. Las placas propensas a la erosión, a diferencia de las propensas a la ruptura, son ricas en VSMCs y proteoglicanos en la íntima, y parecen estar menos inflamadas.

Neovascularización intraplaca

Una característica histológica típica de las placas vulnerables es la neovascularización intraplaca. Datos de autopsias sugieren una densidad aumentada de microvasos en placas que han sufrido ruptura y en placas con cubiertas delgadas, con una intensa infiltración de macrófagos comparado contra placas estables.

Desestabilización

En general, la desestabilización de la placa se produce por varios eventos: la apoptosis de los macrófagos y de VSMCs, el deterioro de la esferocitosis (depuración de las células apoptóticas por los fagocitos) y la acción de diversas enzimas proteolíticas y de los ROS.

Apoptosis

La sobrecarga de colesterol dentro del macrófago ocasiona un estrés sobre el retículo endoplásmico. Si la sobrecarga persiste, se mantiene el estrés y se activa la apoptosis de la célula afectada.

La apoptosis de los macrófagos ocurre durante todas las fases de la aterosclerosis e influye en la formación de la lesión temprana (estría grasa), en la progresión de la placa y en la estabilidad de esta.

En las etapas tempranas, la apoptosis de los macrófagos se asocia con una celularidad disminuida y una menor progresión de la lesión. En las etapas más avanzadas, la apoptosis se asocia con lesiones ateroscleróticas más grandes e incrementos del centro necrótico, con una posible expansión de la placa.

La pronta y eficiente depuración o eliminación de las células apoptóticas de los sitios de inflamación es necesaria para prevenir la necrosis secundaria de las células apoptóticas y las respuestas autoinmunes, así como para resolver la inflamación. Este proceso es efectuado por las células fagocíticas, especialmente macrófagos y células dendríticas. La célula apoptótica secreta señales químicas, que permiten su engolfamiento por parte de los fagocitos. Estas señales guían a los fagocitos hacia su blanco y también los activa. Mientras tanto, las células sanas expresan moléculas o señales “de vida”, incluyendo CD31 y CD47, para alejarse y protegerse de los fagocitos.

En general, la apoptosis de los macrófagos es observada en 2-4 % de las células en la placa, con niveles mayores en las placas avanzadas.

Deterioro de la esferocitosis

La MERTK (del inglés “*Mer tyrosine kinase*”) media la esferocitosis en la placa de aterosclerosis y requiere de un complejo proteico formado por una serie de moléculas accesorias ($\alpha\text{v}\beta 5$, MFGE, LRP1, SR-BI, entre otras). Este complejo se une con moléculas de fosfatidilserina de la célula apoptótica, como paso previo a su fagocitosis.

Una apoptosis efectiva en presencia de fagocitosis podría resolver el proceso inflamatorio y evitar la progresión de la placa. No obstante, la fagocitosis en la placa es retardada o deteriorada por la presencia de la hiperlipidemia. Además, en estadios avanzados de la placa, la esferocitosis es comprometida por la acumulación de colesterol.

De tal forma, la depuración deteriorada de las células apoptóticas contribuye a la formación y expansión del centro necrótico, favoreciendo la vulnerabilidad de la placa.

Acción de enzimas proteolíticas y de los ROS

Conforme progresa la lesión, los macrófagos producen más ROS y se incrementa la oxidación de moléculas extracelulares, como la LDL. Los fosfolípidos oxidados y la LDLox pueden deteriorar la esferocitosis, compitiendo con las células apoptóticas por la interacción con los receptores fagocíticos. Además, la LDLox incrementa la expresión de TLR4 y su señalización, ocasionando una secreción aumentada de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL}1\beta$) y una producción reducida de citoquinas antiinflamatorias (como $\text{TGF}\beta$ e $\text{IL}10$). Esta activación de la vía de TLR4 deteriora la esferocitosis, la cual también puede verse afectada por el ambiente inflamatorio incrementado.

La combinación de una apoptosis de los macrófagos con una inhibición de la autofagia y una esferocitosis reducida promueve el proceso inflamatorio y la expansión del centro necrótico, a través de la acumulación de células apoptóticas, de restos celulares y de lípidos en la placa. Adicionalmente, el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos originándose en la adventicia ayuda a mantener el flujo de células inflamatorias en la placa, favoreciendo el proceso inflamatorio.

Autofagia

La autofagia es un proceso intracelular que media la degradación de proteínas y de organelas, así como el reciclamiento de componentes citosólicos bajo diferentes condiciones (hipoxia, drogas, ROS, carencia de nutrientes, estrés metabólico, etc.). El proceso comienza con la formación de un autofagosoma, una estructura de doble membrana que secuestra componentes citoplásmicos y se fusiona con un lisosoma. Dentro del lisosoma, las enzimas hidrolasas ácidas degradan el contenido. Los materiales degradados son utilizados para reacciones anabólicas posteriores. Por tanto, la autofagia ayuda a la célula a adaptarse a cambios nutricionales y a demandas energéticas, reutilizando componentes celulares existentes para mantener la homeostasia celular.

En general, la autofagia se considera un mecanismo de supervivencia para degradar los componentes celulares dañados y para mantener suficientes nutrientes y componentes biosintéticos bajo condiciones de estrés bioenergético.

A nivel del macrófago/célula espumosa, la autofagia permite eliminar gotas lipídicas llenas de colesterol y movilizar el colesterol mediante el transporte reverso a la partícula de HDL, ejerciendo así una importante labor de protección en la aterosclerosis.

En el ambiente del ateroma, la supresión de la autofagia en los macrófagos incrementa la apoptosis y el estrés oxidativo, promueve la necrosis de la placa y deteriora la esferocitosis. De esa manera, aumenta significativamente la formación de la placa aterosclerótica.

Creación y extensión de un centro necrótico

Según lo indicado hasta el momento, para la creación y extensión de un centro necrótico debe darse una combinación de procesos localmente, que permiten que persista el estímulo inflamatorio: un incremento de la apoptosis de macrófagos y VSMCs y una esferocitosis deteriorada que dificulta la eliminación de las células apoptóticas.

Las células apoptóticas no eliminadas vierten su contenido en el medio extracelular, por lo que pueden encontrarse cristales de colesterol extracelular dentro del centro necrótico. Todo este proceso es sostenido por una secreción continua de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos y de las células endoteliales activadas.

Dentro de este escenario proinflamatorio, los factores de riesgo persistentes (como la dislipidemia, la hipertensión, el fumado, la obesidad, entre otros) contribuyen de forma significativa a mantener un endotelio alterado proinflamatorio y proaterogénico.

Aunado a lo anterior, los macrófagos activados generan una mayor secreción de proteasas, que degradan las proteínas de la capa fibrosa, volviéndola más delgada y favoreciendo su vulnerabilidad. Al respecto, cabe señalar que los macrófagos producen

una serie de enzimas proteolíticas que además de destruir a los agentes infecciosos, degradan proteínas de la matriz extracelular. Estas enzimas son las metaloproteinasas de la matriz (MMPs del inglés “*matrix metalloproteinases*”), endopeptidasas que cortan una amplia variedad de componentes de la matriz extracelular (colágenos, fibronectina, laminina, vitronectina, nidogen, gelatina, entactina y proteoglicanos) y sustratos diferentes a estos componentes (citoquinas, factores de crecimiento, receptores, péptidos antimicrobianos, entre otros). Hay MMPs secretadas o unidas a la membrana, que son producidas por varios tipos celulares, incluyendo células inflamatorias, endoteliales/epiteliales y células estromales. Dentro de la placa ateromatosa, la fuente principal de las MMPs son los macrófagos/células espumosas.

Bajo condiciones estables, la remodelación de la capa fibrosa se mantiene bien balanceada entre los procesos de síntesis y de degradación de esta, y la placa protege al lumen de los vasos de la exposición de materiales trombogénicos subendoteliales. No obstante, bajo las condiciones proinflamatorias imperantes en muchas placas, el balance puede ser alterado a favor de la degradación, llevando a un debilitamiento de la capa fibrosa, que puede resultar en una ruptura de la placa. En este fenómeno la LDLox también parece tener participación, pues promueve la secreción de metaloproteinasas.

Papel de las VSMCs

Durante la progresión de la aterosclerosis, las VSMCs sufren una transformación de un fenotipo contráctil quiescente a un fenotipo migratorio proliferativo dentro del área de la placa, para originar la capa fibrosa de esta. Los dos fenotipos principales de la VSMC incluyen una célula contráctil totalmente diferenciada, responsable de la vasodilatación y la vasoconstricción, y el fenotipo migratorio y proliferativo activado por un daño. Estos cambios fenotípicos de las VSMCs de la placa dependen del ambiente local, de los factores solubles locales y hasta de las proteínas de la matriz extracelular con las que interactúan estas células.

En este proceso, las VSMCs responden a mediadores como la endotelina-1, la IL-1 y el IFN- γ , secretados por las células endoteliales y los leucocitos. El resultado de esta acción es la migración desde la capa media a la íntima, donde las VSMCs proliferan y secretan los componentes de la matriz extracelular.

Las placas avanzadas se caracterizan por la presencia de una capa fibrosa, compuesta por VSMCs y colágeno (especialmente tipo VIII), que rodea y estabiliza el centro de la placa, reduciendo el riesgo de ruptura y sus consecuencias. La apoptosis de las VSMCs produce un adelgazamiento de esta capa fibrosa, haciendo la placa más propensa a la ruptura. Lo anterior toma importancia si se considera que la estabilidad de la placa aterosclerótica depende parcialmente del grosor de su capa o cubierta fibrosa y del grado de inflamación *in situ*.

En general, la ruptura de la placa se incrementa por medio de un debilitamiento de la capa fibrosa (disminución de su grosor), causada por la muerte de las células de músculo liso vascular y la proteólisis de las proteínas de la matriz extracelular.

Tradicionalmente, se ha creído que las placas ateromatosas con una preponderancia de macrófagos y de células espumosas con relación a las VSMCs, en particular dentro de la capa fibrosa, son menos estables y más propensas a la ruptura. En consecuencia, las VSMCs en las lesiones avanzadas son consideradas como células con propiedades estabilizantes y ateroprotectoras de la placa, mientras que los macrófagos se consideran células ateropromotoras y causantes de la desestabilización de la placa.

Sin embargo, esa visión es muy simplista y presenta varias limitaciones, anotadas por Bennett, Sinha y Owens (4). La primera es que la mayoría de los estudios no han logrado identificar cuáles células dentro de las lesiones avanzadas derivan de las VSMCs o de los macrófagos. Las VSMCs en la arteria normal expresan marcadores de SMC, como la cadena pesada de miosina del músculo liso (MYH11, del inglés “*smooth muscle cell myosin heavy chain*”), SM22 α /tagln, ACTA2, smotelina, α -actina de músculo liso (SmaA, del inglés “*smooth muscle α -actin*”) y otros. En la aterogénesis, las VSMCs sufren cambios fenotípicos y puede adquirir marcadores y propiedades de macrófagos. Estas células, tipo macrófagos derivadas de VSMCs, pueden promover la aterogénesis por su menor capacidad de depurar lípidos, células muertas y restos necróticos. Además, estos macrófagos/células espumosas derivados de VSMCs asumen un fenotipo proinflamatorio y desestabilizante de la capa fibrosa, pues secretan MMP9, quimioquinas y citoquinas y estimulan a las células endoteliales adyacentes a expresar un fenotipo proinflamatorio y proadhesivo. La transición de VSMC a una célula tipo macrófago ocurre a una alta frecuencia en las placas ateromatosas. Otro hallazgo importante es el proceso inverso: muchas células que expresan marcadores de SMC no derivan de SMC y más bien tienen un origen mieloide.

La procedencia de las VSMCs tampoco está resuelta del todo. Al respecto, Wang y colaboradores (5) señalan que la teoría más aceptada ha sido que la mayoría de las SMCs de la íntima derivan de la capa media arterial. No obstante, esta teoría está siendo revisada, pues existen diferentes fuentes celulares responsables de la acumulación de las SMCs en la aterosclerosis. Incluso, se ha demostrado la existencia de una población de células progenitoras/troncales que pueden estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Por tanto, muchos macrófagos y VSMCs pueden no tener el origen probable: VSMCs de otras VSMCs y los macrófagos de monocitos o de macrófagos; sino que pueden originarse a partir de células troncales o progenitoras presentes en la pared arterial; incluso, algunos macrófagos pueden originarse de VSMCs o a partir de fibroblastos de la adventicia o de macrófagos activados.

Una limitación adicional, es que las VSMCs sufren múltiples procesos, con frecuencia simultáneos, en diferentes estadios y en distintas regiones de la placa, originando poblaciones diversas que podrían tener propiedades y funciones diferentes.

Otras células participantes en la aterosclerosis

Dentro de la placa se encuentran también linfocitos T y B. La mayoría de los linfocitos T presentes son TCD4+ activados y de memoria. Los linfocitos TCD4+ se detectan en

todos los estadios de la placa ateromatosa; la mayoría son del tipo TH₁ y expresan citoquinas proinflamatorias: interferón gamma (IFN-γ), interleucinas 2 y 3 (IL-2 e IL-3, respectivamente) y TNFα (factor de necrosis tumoral α). Estas citoquinas alimentan el proceso inflamatorio dentro de la placa, mediante la estimulación de los macrófagos y de otras células residentes.

Las células TCD4⁺ parecen responder a ciertos antígenos presentes en el interior de la placa, como LDLox y ApoB-100, entre otros. Un requisito para activar a las células T hacia su estado efector es la presentación antigénica, la cual es efectuada por las llamadas células presentadoras de antígenos. Para que puedan ser reconocidos por los linfocitos TCD4⁺ en el contexto de la molécula CD4, los péptidos deben estar unidos a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II del inglés “*Major Histocompatibility Complex*”).

En las placas, la presentación antigénica puede ser realizada por los macrófagos y por las células dendríticas. Este proceso desencadena la activación de los linfocitos TCD4⁺ y la posterior activación de los linfocitos TCD8⁺ y los linfocitos B. El papel de los linfocitos B es motivo de debate, a pesar de que su frecuencia dentro de la placa ateromatosa es menor que la de los linfocitos T.

Aunque en menor abundancia que los TCD4⁺, también se detectan en la placa los linfocitos TCD8⁺ citotóxicos y los linfocitos NK (del inglés “*natural killers*”), sugiriendo un posible papel en la inflamación de la placa.

Otra población hallada en la placa son unos linfocitos TCD4⁺ con propiedades inmunosupresivas (Treg), que desempeñan un papel esencial en la autotolerancia y en la protección contra la autoinmunidad. Se estima que los Tregs comprenden alrededor de 1-4% de todos los linfocitos T encontrados dentro de las placas.

Cabe citar que mediante métodos de detección de ácidos nucleicos o antígenos, también se ha identificado dentro de las placas de ateroma una amplia gama de patógenos, entre los que se encuentran *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, múltiples organismos periodontales y diversos virus (citomegalovirus, Epstein Barr, herpes simplex, virus de la hepatitis C, VIH, enterovirus y parvovirus). Estos agentes infecciosos pueden contribuir a un proceso inflamatorio crónico, por medio de mecanismos directos e indirectos. Sin embargo, el papel de dichos agentes en la aterogénesis es debatido, y primero deben ser respondidas muchas interrogantes acerca de su posible participación en el desarrollo de la placa aterosclerótica, para que puedan ser considerados como factores de riesgo de las ECV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta*. 2014; 431: 131-142.
2. Badimón L, Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol*. 2001; 55(S1): 17-26.

3. Muller WA. How endothelial cells regulate transmigration of leukocytes in the inflammatory response. *Am J Pathology*. 2014; 184: 886-896.
4. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118(4): 692-702.
5. Wang G, Jacquet L, Karamariti E, Xu Q. Origin and differentiation of vascular smooth muscle cells. *J Physiol*. 2015; 593(14): 3013-3030.
6. Alique M, Luna C, Carracedo J, Ramírez R. LDL biochemical modifications: a link between atherosclerosis and aging. *Food Nutr Res*. 2015; 59: 1-8.
7. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Camici PG. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. *Clin Exp Immunol*. 2014; 179(2): 173-187.
8. Andreou I, Sun X, Stone PH, Edelman ER, Feinberg MK. miRNAs in atherosclerosis plaque initiation, progression, and rupture. *Trends Mol Med*. 2015; 21(5): 307-318.
9. Bashore TM, Granger CB, Hranitzky P, Patel MR. Heart disease. En: McPhee SJ, Ppatakis M (editores). *2011 Current medical diagnosis & treatment*. 50 ed. USA: McGraw Hill; 2011. p. 317-415.
10. Baumer Y, McCurdy S, Alcalá M, Mehta N, Lee B-H, Ginsberg MH, Boisvert WA. CD98 regulates vascular smooth muscle cell proliferation in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017; 256: 105-114.
11. Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and atherosclerosis development. *Arch Med Res*. 2015; 46(5): 339-350.
12. Caplice NM, Bunch J, Stalboerger PG, Wang S, Simper D, Miller DV, Russell SJ, Litzow MR, Edwards WD. Smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis can originate from cells administered at marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(8): 4754-4759.
13. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Changes in transcriptome of macrophages in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2015; 19(6): 1163-1173.
14. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2016; 20(1): 17-28.
15. Dallinga-Thie G, Kroon J, Borén J, Chapman M. Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18: 67.
16. Davies PF, Civelek M, Fang Y, Fleming I. The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions *in vivo*. *Cardiovasc Res*. 2013; 99(2): 315-327.
17. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)*. 2016; 81(11): 1358-1370.
18. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 801896.
19. Fogelstrand P, Borén J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(1): 1-7.
20. Freitas Lima LC, de Andrade Braga V, de Franca Silva M, de Campos Cruz J, Sousa Santos SH, Oliveira Monteiro MM, de Moura Balarini C. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol*. 2015; 6: 304.
21. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013; 22(1): 9-15.
22. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118(4): 620-636.
23. Gomez D, Owens GK. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2012; 95(2): 156-164.
24. Hong LF, Yan XN, Lu ZH, Fan Y, Ye F, Wu Q, Luo SH, Yang B, Li JJ. Predictive value of non-fasting remnant cholesterol for short-term outcome of diabetics with new-onset coronary artery disease. *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 7.
25. Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, Camejo G. Cellular consequences of the association of ApoB lipoproteins with proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(6): 1011-1017.
26. Jo EK, Kim JK, Shin DM, Sasakawa C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2016; 13(2): 148-159.
27. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasome in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24: 443-451.

28. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional*. 8 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2010.
29. Klop B, Elte JWF, Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013; 5(4): 1218-1240.
30. Lavadero S, Chiong M, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest*. 2015; 125(1): 55-64.
31. Le NA. Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the postprandial hypothesis. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(1): 401-419.
32. Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid Redox Signal*. 2010; 13(1): 39-75.
33. Li J, Ley K. Lymphocyte migration into atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(1): 40-49.
34. Linton MF, Babaev VR, Huang J, Linton EF, Tao H, Yancey PG. Macrophage apoptosis and efferocytosis in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ J*. 2016; 80(11): 2259-2268.
35. Majesky MW. Vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016; 36(10): e82-e86.
36. Marki A, Esko JD, Pries AR, Ley K. Role of the endothelial surface layer in neutrophil recruitment. *J Leukocyte Biology*. 2015; 98(4): 503-515.
37. Moore K, Sheedy F, Fisher E. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(10): 709-721.
38. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014; 63(4): 250-259.
39. Nussenzweig SC, Verma S, Finkel T. The role of autophagy in vascular biology. *Circ Res*. 2015; 116(3): 480-488.
40. Öörni K, Rajamäki K, Nguyen SD, Lähdesmäki K, Plihtari R, Lee-Rueckert M, Kovanen PT. Acidification of the intimal fluid: the perfect storm for atherogenesis. *J Lipid Res*. 2015; 56(2): 203-214.
41. Ouchi N, Parker JL, Lugus JL, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(2): 85-97.
42. Park YM. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Exp Mol Med*. 2014; 46: e99.
43. Park KH, Park JW. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J Korean Med Sci*. 2015; 30(9): 1213-1225.
44. Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 2010; 610: 403-417.
45. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2017; 16: 233.
46. Proctor SD, Mamo JCL. Retention of fluorescent-labelled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall--evidence that plaque cholesterol may be derived from post-prandial lipoproteins. *Eur J Clin Invest*. 1998; 28(6): 497-504.
47. Rathinam VA, Fitzgerald KA. Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions. *Cell*. 2016; 165(4): 792-800.
48. Rosenson R, Davidson M, Hirsh B, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(23): 2525-2540.
49. Salabei JK, Hill BG. Autophagic regulation of smooth muscle cell biology. *Redox Biol*. 2015; 4: 97-103.
50. Sandison ME, Dempster J, McCarron JG. The transition of smooth muscle cells from a contractile to a migratory, phagocytic phenotype: direct demonstration of phenotypic modulation. *J Physiol*. 2016; 594(21): 6189-6209.
51. Satchell L, Leake DS. Oxidation of low-density lipoprotein by iron at lysosomal pH: implications for atherosclerosis. *Biochemistry*. 2012; 51(18): 3767-3775.
52. Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. Microdomains, inflammation and atherosclerosis. *Circ Res*. 2016; 118(4): 679-691.
53. Steyers C 3rd, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(7): 11324-11349.
54. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*. 2015; 7(11): 719-741.

55. Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118(4): 653-667.
56. Tabas I, García-Cerdeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol.* 2015; 209(1): 13-22.
57. Taghavi-Moghadam P, Butcher MJ, Galkina EV. The dynamic lives of macrophage and dendritic cell subsets in atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 2014; 1319(1): 19-37.
58. Tavakoli S, Vashist A, Sadeghi MM. Molecular imaging of plaque vulnerability. *J Nucl Cardiol.* 2014; 21(6): 1112-1128.
59. Tokito A, Jougasaki M. Matrix metalloproteinases in non-neoplastic disorders. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(7): 1178.
60. Vacek TP, Rehman S, Neamtu D, Yu S, Givimani S, Tyag SC. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11: 173-183.
61. Valente AJ, Irimpen AN, Siebenlist U, Chandrasekar B. OxLDL induces endothelial dysfunction and death via TRAF3IP2 inhibition by HDL3 and AMPK activators. *Free Radic Biol Med.* 2014; 70:117-128.
62. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(5): 551-561.
63. Wolf D, Zirlik A, Ley K. Beyond vascular inflammation-recent advances in understanding atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2015; 72(20): 3853-3869.
64. Yang H, Mohamed ASS, Zhou S-H. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 85.
65. Yurdagul A, Finney A, Woolard MD, Orr AW. The arterial microenvironment: the where and why of atherosclerosis. *Biochem J.* 2016; 473(10): 1281-1295.
66. Zhou J, Li Y-S, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(10): 2191-2198.
67. Zilver-Smith D. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation.* 1979; 60(3): 473-485.
68. Carvajal C. LDL oxidada y la aterosclerosis. *Med Leg Costa Rica.* 2015; 32(1): 161-169.

CAPÍTULO 4. MEDICIÓN DEL PERFIL BÁSICO DE LÍPIDOS

PERFIL BÁSICO DE LÍPIDOS Y SU UTILIZACIÓN PARA EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Los lípidos incluidos en el perfil lipídico básico, colesterol y triglicéridos (TG), se encuentran unidos a las lipoproteínas en el plasma. El colesterol total corresponde a la suma del colesterol presente en cada tipo de lipoproteína. Típicamente, el HDL colesterol, el colesterol total y los TG se determinan en forma directa; mientras que el LDL colesterol se determina indirectamente, mediante una fórmula específica.

El HDL colesterol (HDL-C) es el colesterol asociado a la HDL, y comprende entre el 20-30 % del colesterol total sérico. Los niveles de HDL-C están inversamente correlacionados con el riesgo de ECV y cualquier reducción en su nivel se acompaña de un aumento en dicho riesgo.

El LDL colesterol (LDL-C), por su parte, es el colesterol asociado a la LDL; por lo general, representa el 60-70 % del total del colesterol sérico. Hay una relación causal entre un LDL colesterol aumentado y el desarrollo de la enfermedad cardíaca coronaria. La concentración de LDL-C ha sido establecida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis y por ende, para la enfermedad cardiovascular. Los estudios epidemiológicos incriminan a los altos valores de LDL colesterol como aterogénicos. A raíz de lo anterior, el nivel de LDL-C se convirtió en el blanco del tratamiento de las dislipidemias tradicionales.

No obstante, aunque se logre reducir el LDL-C hasta llegar al valor deseado (70-100 mg/dL), siempre permanece un riesgo cardiovascular residual. Esto significa que no solo basta la medición del LDL-C para establecer el riesgo cardiovascular y las metas para el tratamiento de las dislipidemias.

Talayero y Sacks (1) indican que en los estudios de casos y controles, investigando la contribución relativa de los TG y del HDL-C a la ECV, se ha encontrado que después de alcanzar el nivel adecuado de LDL-C, siempre persiste un riesgo residual. Este riesgo está fuertemente asociado con niveles altos de TG y bajos de HDL-C, y la combinación de ambos es al menos aditiva para el cálculo del riesgo cardiovascular. Estos hallazgos refuerzan la idea de que se deben considerar los altos niveles de TG y los bajos niveles de HDL-C, en especial si ocurren juntos, a la hora de cuantificar el nivel de riesgo y para establecer el tipo y la intensidad del tratamiento de la dislipidemia.

Partiendo de lo anterior y del consenso generalizado entre el personal de salud de que el riesgo coronario basado exclusivamente en el LDL-C no es óptimo, en particular en individuos con riesgo intermedio, se han creado a través del tiempo diversas medidas lipídicas, incluyendo las razones lipídicas, para tratar de calcular de una mejor manera el riesgo cardiovascular asociado a la dislipidemias aterogénicas.

De tal forma, la estimación del riesgo cardiovascular tomando en cuenta los valores lipídicos básicos se ha convertido en el pilar de la prevención cardiovascular; porque aunque la aterogénesis es un proceso multifactorial, las anomalías en el metabolismo lipoproteico constituyen uno de los factores principales, representando cerca del 50 % del riesgo de desarrollar ECV atribuido a la población.

En general, se han hecho varios esfuerzos buscando nuevos factores de riesgo para mejorar la predicción de ECV. En un intento por optimizar la capacidad predictiva del perfil lipídico, se definieron varias relaciones lipídicas o lipoproteicas, conocidas como "índices aterogénicos". Estas relaciones proveen información de factores de riesgo difíciles de cuantificar por medio de los análisis rutinarios y pueden representar mejor las interacciones metabólicas y clínicas entre las diferentes fracciones lipídicas. Los índices lipídicos son considerados más predictivos que los valores lipídicos aislados presentes en estas relaciones, pues toman en cuenta simultáneamente dos variables que influyen en el estado cardiovascular.

Prueba óptima para medir el perfil básico de lípidos

Para designar a una prueba o medición como óptima, Glasziou y colaboradores (2) señalan cuatro aspectos que deben considerarse:

- La validez clínica; es decir, cuán bien la medición se asocia a los resultados cardiovasculares.
- La respuesta a la terapia; esto es, cuán clara y rápidamente la medición responde a un nuevo tratamiento o a un cambio en este.
- Una gran relación señal/ruido para identificar cambios a partir de la línea base de la variabilidad intrapaciente (ruido).
- La practicabilidad o aplicabilidad, que incluye costo, familiaridad clínica e interpretabilidad, acceso a la prueba y velocidad para obtener resultados.

Con base en estos cuatro aspectos, los investigadores en cuestión compararon varias medidas individuales e índices para el monitoreo de los lípidos en pacientes con síndromes coronarios. En sus conclusiones señalan que las medidas basadas en subfracciones del colesterol (colesterol no HDL) y dos relaciones (LDL-C/ HDL-C o colesterol total/HDL-C) son superiores a las medidas lipídicas individuales.

LDL colesterol (LDL-C)

EL uso del LDL-C como predictor de riesgo cardiovascular se basa en el hecho de que el LDL-C elevado aumenta el riesgo cardiovascular. Se asume que el colesterol presente en las partículas de LDL es colesterol que va a entrar o ser depositado en diferentes tejidos, incluyendo las arterias. Si el depósito de colesterol es grande, puede acumularse y favorecer las placas de ateroma. Entonces, un LDL-C aumentado

indicaría un mayor depósito de colesterol en las arterias y un mayor riesgo de eventos coronarios y cerebrovasculares, por ruptura o erosión de las placas de ateroma. Basado en estos hechos, se dice que el LDL-C es el colesterol “malo”, porque se deposita en las arterias favoreciendo el proceso de la aterosclerosis.

Sin embargo, es importante tomar en cuenta que el valor aislado de LDL-C deja por fuera información valiosa a la hora de calcular el riesgo cardiovascular; como por ejemplo, el tamaño de las partículas de LDL. Un mismo valor de LDL-C podría tener un predominio de partículas pequeñas y densas de LDL en un individuo y en otro individuo un predominio de partículas grandes. Si solo se considera el valor de LDL-C el riesgo sería igual; pero si se toma en cuenta el tamaño de las partículas el riesgo sería diferente, ya que las partículas más pequeñas son más aterogénicas. Por tanto, para establecer el riesgo y el tratamiento adecuado no solo debe estudiarse el LDL-C.

HDL colesterol (HDL-C)

El HDL-C representa el colesterol que es tomado por las partículas de HDL para ser eliminado del cuerpo por medio del transporte reverso. Este es el colesterol “bueno”, porque no se acumula; por el contrario, representa una vía de eliminación para evitar su acumulación.

Para medir el HDL-C hay valores de referencia establecidos por sexo, por el efecto que generan los estrógenos. Lo deseable es tener un valor elevado de HDL-C (colesterol bueno) y uno disminuido de LDL-C (colesterol malo).

No obstante, el valor de HDL-C no brinda información acerca de la funcionalidad de las partículas de HDL y por esta razón en la actualidad se le considera como una medida insuficiente de la capacidad protectora de la HDL, especialmente en presencia de enfermedades inflamatorias crónicas que pueden alterar la funcionalidad de la partícula de HDL sin variar el nivel de HDL-C.

Triglicéridos (TG)

Los TG menores a 150 mg/dL se asocian a un bajo riesgo de ECV. Sin embargo, conforme se eleva este valor (≥ 200 mg/dL) la situación cambia y el riesgo se va incrementando.

En general, el nivel de los TG está inversamente relacionado con el tamaño de las partículas de LDL, por medio de la remodelación de las lipoproteínas sometidas a la acción de diversas proteínas (en especial LPL, CETP y PLTP).

De tal forma, la patogenicidad de los TG elevados se asocia de manera parcial a su relación con las partículas LDL pequeñas y densas (sdLDL), altamente aterogénicas. Al respecto, los investigadores Sniderman, Bergeron y Frohlich (3), mencionan que a un valor de TG > 135 mg/dL es bastante probable que las sdLDL estén presentes.

Con base en lo anterior, se puede afirmar que el nivel de TG es un indicador indirecto de la proporción relativa de sdLDL en circulación y provee información del riesgo coronario asociado al tamaño de la partícula. En ese sentido, se debe considerar que dos personas con el mismo nivel de LDL-C tienen un riesgo cardiovascular diferente según su nivel de TG; aquellos con TG elevados tienen un mayor riesgo cardiovascular, pues cuentan con una mayor proporción de sdLDL.

Relación TG/HDL-C

Esta relación muestra el balance entre las lipoproteínas aterogénicas y las ateroprotectoras. Un valor elevado de TG (≥ 200 mg/dL) es indicativo de un aumento de partículas aterogénicas en la forma de remanentes de QM y de VLDL (IDL) y una mayor proporción de sdLDL; mientras que un bajo valor de HDL-C indica que las partículas lipoproteicas ateroprotectoras están en un nivel subóptimo.

A pesar de que los TG no son aterogénicos *per se*, son indicadores o marcadores de otras partículas lipoproteicas que sí lo son (como los remanentes de TRL); además de que son marcadores de la apolipoproteína ApoC-III.

La relación TG/HDL-C predice eventos cardiovasculares en adultos y con frecuencia suele estar elevada en los pacientes con insulinoresistencia (especialmente personas diabéticas, obesas o con síndrome metabólico), ya que en esta condición hay un aumento de los TG por efecto de una mayor síntesis de VLDL y un descenso del HDL-C.

Musso y colegas (4), empleando la relación TG/HDL-C, estudiaron la relación entre obesidad (OB) y sobrepeso (OW) y ApoB, síndrome metabólico (SM) y PCR ultrasensible (PCRus), en una muestra de 1 023 adolescentes escolares de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Los grupos OB y OW evaluados entre sí no presentaron diferencias significativas y por eso fueron agrupados juntos. Los grupos OB/OW y SM presentaron valores más elevados de TG y de TG/HDL-C, así como menores valores de HDL-C. En lo que respecta a la ApoB, esta no presentó variación entre los grupos OB/OW y los no OB/OW; sin embargo, presentó valores mayores en el grupo con SM que en el grupo carente de este desorden.

Con respecto al SM, debe indicarse que dentro de la definición de dicho síndrome se incluyen dos condiciones lipídicas que favorecen su presencia: TG elevados (≥ 150 mg/dL) y HDL disminuido (< 40 o < 50 mg/dL en hombres o mujeres, respectivamente). Ambas condiciones están contenidas dentro de la relación estudiada y por eso se le utiliza para predecir o calcular el riesgo de sufrir SM.

Por otro lado, cabe destacar que la relación TG/HDL-C se ha utilizado también como un indicador de insulinoresistencia (IR), y la insulinoresistencia calculada a partir de HOMA-IR está correlacionada con dicha relación ($r = 0,43$).

Los investigadores Bertsch y Merchant (5) emplearon esta relación como una medida de insulinoresistencia y como predictor de riesgo de ECV. Un paciente con un nivel de

TG ubicado en el tercil más alto y un HDL-C ubicado en el tercil más bajo se puede considerar como insulinoresistente. Una relación mayor de 3,0 tiene una sensibilidad de 64 % y una especificidad de 68 % para insulinoresistencia comparado contra la prueba de supresión de insulina, considerada como la prueba estándar.

Por otra parte, da luz y colaboradores (6) emplearon la relación TG/HDL-C para predecir el grado de enfermedad coronaria, y concluyeron que aunque hay otras variables lipídicas asociadas, la relación TG/HDL-C era la que mostraba la mayor asociación. De tal forma, una relación mayor de cuatro es el predictor independiente más fuerte de enfermedad arterial coronaria.

Colesterol no HDL-C (col no HDL)

El valor de col no HDL se obtiene restándole al colesterol total el valor de HDL-C y representa el colesterol presente en las lipoproteínas que tienen ApoB (LDL, Lp(a), quilomicrones, VLDL y sus remanentes). Todas estas partículas, con excepción de los QM y las VLDL grandes, son consideradas aterogénicas, pues atraviesan el endotelio por su pequeño tamaño.

El empleo de esta medición es recomendado por la NCEP-ATP III (“*National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*”) para aquellas personas con hipertrigliceridemia (TG \geq 200 mg/dL). A valores normales de TG la mayoría de las partículas aterogénicas son LDL y basta con la medición del LDL-C para el cálculo del riesgo cardiovascular; sin embargo, a valores elevados de TG (\geq 200 mg/dL) hay un número significativo de partículas aterogénicas que no son LDL. En estas condiciones, la sola medición del LDL-C subestimaría el riesgo cardiovascular, pues no tomaría en cuenta todas las demás partículas aterogénicas diferentes de la LDL, que sí son consideradas en el col no HDL.

Entonces, la medición de col no HDL es un mejor predictor del riesgo cardiovascular que el LDL-C a valores elevados de TG, porque el cálculo del LDL-C mediante la fórmula de Friedewald, además de lo mencionado, aumenta su porcentaje de error conforme se eleva el valor de los TG. De hecho, a valores de TG mayores o iguales de 400 mg/dL no se puede calcular el LDL-C mediante esta fórmula.

Aunque esta prueba es un buen sustituto de la ApoB, no mide lo mismo. El col no HDL mide el contenido de colesterol de LDL, IDL, VLDL y Lp(a); mientras que la ApoB representa el número de partículas aterogénicas circulantes (ver siguiente apartado). A pesar esto, hay condiciones donde no existe diferencia entre el cálculo de ApoB y el de col no HDL en la predicción del riesgo de ECV, como por ejemplo, en el grupo sano de bajo riesgo (TG y HDL-C normales), que posee una cantidad relativamente pequeña de individuos con números elevados de partículas sdLDL. En aquellas condiciones donde predominan los individuos con recuentos aumentados de partículas de sdLDL, la prueba de ApoB tiene mayor poder predictivo. Debe recordarse que las sdLDL se consideran las partículas más aterogénicas, porque atraviesan de manera más fácil el endotelio, son oxidadas con mayor facilidad en la capa íntima y son captadas ávidamente por los receptores “scavenger” presentes en los macrófagos de la íntima.

En conclusión, los niveles elevados de col no HDL son predictivos de ECV y de mortalidad por ECV, con un valor predictivo similar a ApoB y mejor que el de LDL-C. La prueba de col no HDL incluye el colesterol de todas las lipoproteínas aterogénicas que contienen ApoB. Esta prueba no requiere ayuno y su medición es práctica y sencilla, además de que no necesita pruebas adicionales a las del perfil lipídico básico. Cuando los niveles de lípidos son normales, sobre todo el de TG, el valor de col-no HDL se correlaciona altamente con el nivel de ApoB.

Debido a que los altos niveles de TG y de LDL-C confieren un riesgo mayor que solamente un alto nivel de LDL-C, las guías de la NCEP-ATP III, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomiendan el uso de col no HDL como una meta secundaria de tratamiento cuando los niveles de TG \geq 200 mg/L.

Específicamente, la NCEP-ATP III establece como meta LDL-C $<$ 70 mg/dL y col no HDL $<$ 100 mg/dL para los pacientes de muy alto riesgo; LDL-C $<$ 100 mg/dL y col no HDL $<$ 130 mg/dL para pacientes de alto riesgo; y LDL $<$ 130 mg/dL para pacientes con riesgo moderado. Al respecto, es importante tomar en cuenta que el valor referencia de col no HDL siempre es 30 mg/dL superior al de LDL-C.

Por último, cabe mencionar que los investigadores Moriyama y Takahashi (7) encontraron que el col no HDL mostraba una mejor relación con las partículas sdLDL que el colesterol total, CT/HDL-C, col no HDL/HDL-C y LDL-C.

ApoB

La ApoB es el componente estructural clave de todas las partículas lipoproteicas aterogénicas, incluyendo LDL, VLDL, IDL y Lp(a). Todas estas lipoproteínas tienen una sola molécula de ApoB en su estructura, y cerca del 90 % de las lipoproteínas que la contienen son partículas de LDL. Entonces, el nivel de ApoB representa una estimación del número total de partículas lipoproteicas aterogénicas circulantes, especialmente de LDL.

La cantidad de colesterol dentro de las partículas de LDL es muy heterogénea y aquellos pacientes con predominio de partículas sdLDL pueden tener una concentración de LDL-C baja y un número grande de partículas LDL altamente aterogénicas circulantes. De tal forma, dos pacientes con el mismo valor de LDL-C pueden tener cantidades significativamente diferentes de partículas de LDL y distinto riesgo cardiovascular.

En individuos con TG elevados el tamaño de la LDL es pequeño; en esta condición la cuantificación del nivel de partículas sdLDL es un marcador más sensible del riesgo cardiovascular que otros.

En un estudio sobre la estimación de sdLDL, Hayashi y colaboradores (8) concluyeron que a partir de valores de TG $>$ 150 mg/dL y col no HDL $>$ 190 mg/dL es bastante probable que las personas tengan niveles elevados de sdLDL. En este análisis no se utilizó la medición de ApoB, porque hubiera resultado en un costo económico mayor.

Por otra parte, Manabe y colaboradores (9) encontraron que la relación LDL-C/ApoB representa el colesterol medio por partícula de LDL. Además, determinaron que esta relación se correlaciona de manera significativa con el tamaño de la LDL, observándose una preponderancia de las partículas de sdLDL a una relación $< 1,2$. En este estudio se enfatizó de nuevo en que la medición de LDL-C puede no ser suficiente para calcular el riesgo cardiovascular.

En lo que respecta al análisis del tamaño de las partículas de las lipoproteínas, cabe mencionar que este se escapa a cualquier medición rutinaria de laboratorio, por su grado de complejidad y su costo. En un estudio por parte de investigadores japoneses (10), se estableció el perfil de los tamaños de cada clase de lipoproteínas por medio de GP-HPLC y utilizando el modelo de la partícula esférica, lo cual da una idea del costo y la complejidad que implicaría la determinación del patrón de tamaños de las partículas dentro de cada clase de lipoproteínas.

Por otro lado, un grupo de investigadores de Corea del Sur (11, 12), utilizando la determinación de ApoB para estudiar el riesgo de síndrome metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, encontró una relación significativa de la ApoB con este síndrome, independientemente del valor de LDL-C.

La determinación de ApoB también se ha usado para predecir el riesgo cardiovascular. En un estudio efectuado por Masson y colaboradores (13), se encontró que había una correlación entre LDL-C, col no HDL y ApoB con la regresión o disminución del volumen de la placa coronaria y que la correlación era más fuerte con la ApoB.

Relación ApoB/ApoA-I

Esta relación representa un balance entre las lipoproteínas aterogénicas y las no aterogénicas. Para su medición no es necesario el ayuno. Se le ha utilizado para medir el riesgo de síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular. En ambos casos debe predominar la ApoB para presentar un riesgo significativo. Entre más grande sea esta relación, mayor es la cantidad de colesterol de las lipoproteínas aterogénicas circulantes que pueden inducir la disfunción endotelial, alteración promotora de la aterosclerosis.

Jing y colegas (14) utilizaron esta relación en un estudio para evaluar el riesgo de síndrome metabólico y encontraron que una relación mayor de 0,85 en hombres y de 0,80 en mujeres podía ser un marcador promisorio de este síndrome.

Otro grupo de investigadores (15), utilizando diversas mediciones lipídicas, estudió el riesgo cardiovascular en una población de diabéticos tipo 2 con enfermedad arterial coronaria de nuevo inicio, y concluyeron que la relación ApoB/ApoA-I era superior a varios parámetros utilizados (LDL-C/ApoA-I, col no HDL/Apo A-I, TG/Apo A-I y CT/HDL-C) para la estratificación del riesgo cardiovascular.

Millán y colegas (16), por su parte, determinaron que para predecir el riesgo cardiovascular esta relación es más fuerte que la relación CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C.

Por otro lado, Tamang y colegas (17), tras comparar varias mediciones lipídicas (TG, LDL-C, TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C y ApoB/ApoA-I) para calcular el riesgo cardiovascular, concluyeron que la relación ApoB/apoA-I era la que predecía mejor el riesgo cardiovascular.

Relación colesterol total/HDL-C

El colesterol total es la suma del colesterol “bueno” más el “malo”, y en el denominador se coloca solo el colesterol bueno. Esta relación ha sido muy utilizada para calcular el riesgo cardiovascular.

En un estudio realizado en Suecia se compararon las relaciones ApoB/ApoA-I y CT/HDL-C con respecto a varios factores o estilos de vida (obesidad, dieta e ingesta de alcohol) que influyen sobre el riesgo cardiovascular y ambas relaciones se encontraron altamente correlacionadas. Es decir, los factores en estudio impactan de manera parecida sobre ambas relaciones y de ahí su comportamiento o desempeño cuando se utilizan las dos.

PERFIL LIPÍDICO EN DIVERSAS SITUACIONES PATOLÓGICAS

Los pacientes con obesidad, síndrome metabólico, insulinoresistencia (IR) o diabetes mellitus tipo 2 muestran un perfil lipídico alterado, que promueve la aterosclerosis. Este perfil se caracteriza por los niveles aumentados de triglicéridos (por una cantidad incrementada de VLDL), bajo nivel de HDL-C, aumento de partículas de sdLDL, LDL-C normal o ligeramente aumentado, incremento de ApoB y disminución de ApoA-I. La combinación de triglicéridos aumentados, HDL-C disminuido y predominio de partículas de sdLDL constituye la triada aterogénica característica de las cuatro condiciones mencionadas.

Diabetes tipo 2

En individuos con diabetes tipo 2 es muy común la dislipidemia, con una prevalencia de 72-85 %. Este fenómeno está asociado con un considerable aumento del riesgo coronario en los individuos diabéticos con respecto a los no diabéticos. En general, las anormalidades lipídicas en la diabetes tipo 2 son de tipo cuanti y cualitativas: producción aumentada de quilomicrones y de VLDL (sobre todo VLDL1) y catabolismo reducido de estos; aumento de las partículas de LDLox y LDL glicada, ambas captadas preferencialmente por los receptores “scavenger” de macrófagos; actividad aumentada de la CETP y contenido aumentado de triglicéridos en las partículas de HDL, que promueve el catabolismo de esta partícula.

Insulinoresistencia y obesidad

La insulinoresistencia (IR) juega un papel fundamental en la génesis y el mantenimiento de la dislipidemia presente en las condiciones patológicas mencionadas, pues ocasiona una lipólisis adipocítica incrementada, cuya consecuencia es un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) en sangre.

En las personas obesas los AGL se hallan elevados a consecuencia de la lipólisis adipocítica aumentada. El incremento de estos ácidos grasos y la inflamación inducida por la obesidad promueven, a la vez, el desarrollo de la IR.

Es importante considerar que varios ácidos grasos son citotóxicos, y su citotoxicidad depende del tipo de ácido graso. Por ejemplo, los ácidos grasos saturados, el ácido araquidónico y el ácido linoleico (ambos poliinsaturados) pueden mediar una inflamación inducida por la dieta, pues pueden estimular la síntesis de citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF- α .

El nivel aumentado de ácidos grasos causa un incremento de la síntesis de triglicéridos y de VLDL por parte del hígado. Normalmente, la insulina inhibe tanto la producción de esta lipoproteína (al inhibir la expresión de MTP), como la lipólisis adipocítica, lo cual reduce los niveles circulantes de AGL, que son el sustrato para la síntesis de VLDL. En el caso de la IR, la acción inhibitoria de la insulina se pierde o su efecto se atenúa. En esta condición, se produce un aumento en la producción de VLDL, en especial de VLDL1, cuya característica principal es tener un mayor contenido de triglicéridos que la VLDL2.

En circulación, estas VLDL1 estimulan la transferencia lipídica de triglicéridos de la VLDL hacia las partículas de HDL y LDL, a cambio de colesterol esterificado. La consecuencia es una producción de partículas HDL y LDL “empobrecidas” en colesterol esterificado y “enriquecidas” en triglicéridos. Estas partículas son blanco de la enzima lipasa hepática, que les hidroliza los triglicéridos, dejando partículas pequeñas conocidas como sdLDL y HDL pequeña (Figura N° 1). La sdLDL es la partícula más aterogénica conocida; mientras que la HDL pequeña, que es metabolizada por el riñón, se caracteriza por disminuir el nivel de HDL-C y de ApoA-I.

Cabe destacar que un tejido adiposo (TA) que contenga adipocitos disfuncionales contribuye al estado de IR presente en sujetos con sobrepeso u obesidad. El adipocito normal, funcional, produce adipoquinas pro y antiinflamatorias. En el estado normal predomina la producción y la secreción de adipoquinas antiinflamatorias. No obstante, cuando el adipocito se carga de triglicéridos en exceso, por efecto de la sobrecarga calórica, se vuelve disfuncional y secreta de preferencia adipoquinas proinflamatorias. La expansión del TA incrementa la producción de quimioquinas por parte de los adipocitos disfuncionales, resultando en una infiltración aumentada de macrófagos dentro del tejido adiposo. Estos macrófagos, por efecto de las adipoquinas proinflamatorias, cambian su fenotipo originando macrófagos M1 (proinflamatorios), que producen y secretan citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, MCP-1, PAI-1, entre otras). La secreción prolongada de estas citoquinas por parte del TA disfuncional origina un estado inflamatorio crónico subclínico, que lleva al estado de IR en diferentes órganos (músculo esquelético y tejido adiposo, entre otros). La presencia de IR en el TA causa una lipólisis aumentada, que da lugar a una elevación de los AGL, que es el origen del incremento de la VLDL y de los triglicéridos en cualquier condición que presente IR.

Es importante mencionar que este perfil lipídico alterado también se encuentra en otras patologías asociadas a la obesidad y a la diabetes, como la enfermedad renal crónica y el hígado graso no alcohólico.

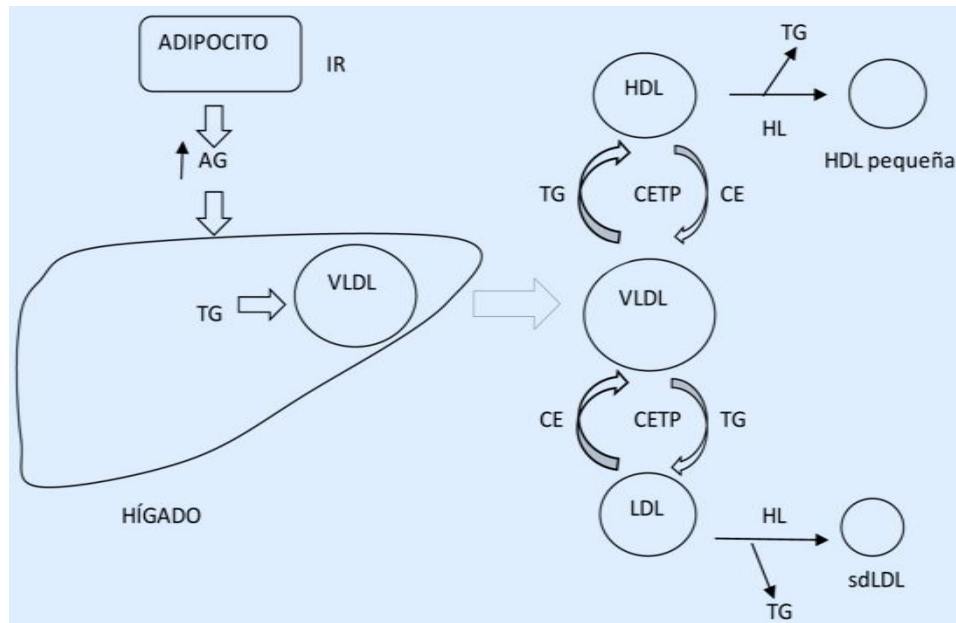


Figura N° 1. Consecuencias metabólicas de la hipertrigliceridemia por la insulinoresistencia (IR). La lipólisis aumentada ocasiona una mayor producción de VLDL con mayor contenido de triglicéridos (TG). A partir de estas VLDL cargadas de TG se produce el intercambio de lípidos entre VLDL y HDL o LDL. Las partículas de HDL y LDL cargadas de TG son blanco de la lipasa hepática (HL), originando las LDL pequeñas y densas (sdLDL) y las HDL pequeñas. Las HDL de menor tamaño aumentan el catabolismo de esta lipoproteína. Fuente: Miller M, Stone N, Ballantyne C, Bittner V, Criqui M, Ginsberg H, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(20): 2292-2333.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un grave problema de salud pública, con una frecuencia y una prevalencia en aumento. Los pacientes con esta enfermedad tienen un riesgo mayor de desarrollar ECV. De hecho, es más probable que un paciente con ERC muera de eventos cardiovasculares antes de desarrollar la enfermedad renal terminal.

La dislipidemia constituye una complicación común de esta enfermedad y es uno de los principales factores que aumentan la probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares.

Al igual que en la diabetes tipo 2, en la ERC hay alteraciones cuali y cuantitativas. El estrés oxidativo y el ambiente urémico pueden modificar fuertemente los lípidos y las lipoproteínas circulantes, llevando a alteraciones profundas de sus propiedades biológicas, como los lípidos oxidados (fosfolípidos oxidados, oxiesteroles y productos peroxidados de los ácidos grasos) y la modificación de ApoA-I, entre otras. Muchos de

estos cambios disminuyen el transporte reverso de colesterol, ocasionan que la HDL modificada promueva la expresión de moléculas de adhesión por parte del endotelio y promueva también la expresión de mediadores proinflamatorios, como MCP-1, TNF- α e IL-1 β . Adicional a lo mencionado, en la ERC la actividad antioxidante mediada por PON1 está disminuida.

Hígado graso no alcohólico

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, del inglés “*nonalcoholic fatty liver disease*”) es la forma más corriente de enfermedad hepática crónica. Dos terceras partes de los pacientes con NAFLD son obesos.

TRIGLICÉRIDOS (TG)

Los triglicéridos *per se* no son considerados aterogénicos, pero sí son marcadores de partículas aterogénicas. Se cree que los TG pueden promover la aterogénesis mediante dos mecanismos generales:

- En el primero, las TRL, a consecuencia de la lipólisis por acción de la enzima LPL, producen remanentes más pequeños que las partículas originales y con un contenido mayor de colesterol y menor de TG (remanentes de quilomicrones y de VLDL). Estas pequeñas partículas remanentes son capaces de atravesar el endotelio y alcanzar la capa íntima arterial. En este sitio, dichas partículas son modificadas y captadas por los macrófagos residentes, pudiendo dar origen a las células espumosas, características de las placas de ateroma.

Cabe mencionar que los remanentes de TRL son más grandes que las partículas de LDL y por esta razón no atraviesan el endotelio con la misma facilidad. No obstante, estos remanentes transportan más colesterol que las partículas de LDL (entre 5-40 veces más), pudiendo causar una aterogénesis acelerada. En este mecanismo el colesterol de los remanentes es el componente aterogénico.

- El segundo mecanismo es la generación de especies proinflamatorias, producto de la lipólisis de las TRL por efecto de la enzima LPL. Estas moléculas pueden generar un proceso inflamatorio a nivel del endotelio y de la capa íntima, estimulando de este modo la aterogénesis.

Wang y colegas (18) investigaron el potencial proinflamatorio de las moléculas lipídicas derivadas de la lipólisis de TRL, y determinaron de que en este proceso lipolítico se liberan ácidos grasos neutros y oxidados que promueven las respuestas proinflamatorias, induciendo la expresión de moléculas de adhesión y la producción de ROS y de TNF α por parte del endotelio.

Por otro lado, den Hartigh y colaboradores (19) demostraron que los productos liberados por la lipólisis de VLDL estimulan la expresión de citoquinas e integrinas por parte de los monocitos, ocasionando una mayor adhesión endotelial de los monocitos. Esta respuesta es mediada por NF-kB y AP-1.

Por otra parte, Wang y colaboradores (20), utilizando células endoteliales aórticas, encontraron que dichas células eran estimuladas para producir VCAM-1 cuando se les exponía a TRL de sujetos con valores elevados de TG.

En ambos mecanismos una mayor cantidad de TG ocasionaría una mayor producción de TRL y un nivel más elevado de remanentes aterogénicos, pudiendo propiciar así una mayor aterogénesis.

¿Triglicéridos en ayunas o no en ayunas?

Tradicionalmente, el perfil lipídico se ha realizado en ayunas de 12 horas por dos razones: para reducir la frecuente variabilidad observada en los TG posprandiales con respecto a los TG en ayunas, y por el uso de la fórmula de Friedewald para el cálculo del LDL-C.

Variabilidad entre los TG posprandiales y los TG en ayunas

Se considera que el ayuno reduce la variabilidad asociada al incremento de los TG por efecto de la comida y permite un cálculo más confiable de estos. No obstante, varios estudios realizados en los que se han medido los TG no en ayunas han mostrado que cuando estas moléculas se miden posprandialmente aumentan muy poco con respecto a los TG en ayunas. Por ejemplo, Langsted y Nordestgaard (21) encontraron un incremento de tan solo 0,2 mmol/L (18 mg/dL) entre los TG en ayunas y los posprandiales. En otro estudio, Freiberg y colaboradores (22) encontraron que el valor medio de los TG medido a las cuatro horas desde la última comida era de tan solo 140 mg/dL.

Bansal y colaboradores (23), por su parte, encontraron que las concentraciones medias de TG en ayunas y no en ayunas apenas diferían en 18 mg/dL (115 vs 133 mg/dL). En este mismo estudio, los investigadores indicaron que la mayoría de las personas pasan casi todo el tiempo en un estado posprandial, considerando que se requieren alrededor de 12 horas para llegar de nuevo al estado basal o de ayuno después de una comida.

Los altos valores observados de TG no en ayunas parecen explicarse porque en las pruebas de medición de TG posprandiales se brinda a los sujetos dietas con un alto contenido de grasa. Por lo general, la mayoría de las personas consumen menos grasa durante una comida normal que durante la prueba de tolerancia a la grasa (en dicha prueba se consume 1 g de grasa por kilogramo de peso corporal) (24). Por esa razón, después de una prueba de tolerancia a la grasa los TG pueden incrementarse de forma significativa en 1-2 mmol/L (90 a 180 mg/dL) (21).

Sobre este tema, Miller y colaboradores (25) indican que existe una asociación entre la cantidad de grasa ingerida en una prueba de tolerancia y la respuesta de TG posprandial (TGpp). Por ejemplo, una comida que contiene hasta 15 g de grasa se asocia con un aumento mínimo (20 %) en los niveles más altos de TGpp; mientras que una comida alta en grasa (50 g), como las comidas rápidas, tan populares en Occidente, incrementa los TGpp más allá de un 50 %. Con base en lo mencionado,

estos investigadores concluyeron que la medición de TG no en ayunas con una comida normal (15 g de grasa) desecharía la necesidad de la medición de los TG en ayunas en una buena proporción de los adultos sanos.

Además de todo lo indicado, se debe considerar que si la aterogénesis es un fenómeno posprandial, como proponen muchos investigadores, entonces la medición de los niveles en ayunas puede proveer una representación inadecuada del riesgo cardiovascular. A parte de eso, los niveles posprandiales pueden brindar información importante acerca de la capacidad metabólica del individuo (como una depuración disminuida o retardada de las TRL y de sus remanentes).

Fórmula de Friedewald para el cálculo del LDL-C

La fórmula de Friedewald para el cálculo del LDL-C requiere que los TG sean medidos en ayunas. Hermans y colaboradores (26) explican que la aplicación de dicha fórmula necesita que la relación TG: VLDL-C sea 5:1, y en condiciones de no ayuno o de TG elevados no se cumple esta condición. Además, señalan que en condiciones de moderada a severa hipertrigliceridemia (200 a 400 mg/dL) la ecuación de Friedewald subestima el LDL-C. Entonces, el ideal es que el cálculo del LDL colesterol mediante la fórmula indicada se haga únicamente con valores de TG inferiores a 200 mg/dl, para evitar estos sesgos. Ante esta evidencia, ellos presentan su propia fórmula, que utiliza TG no en ayunas para calcular el LDL colesterol.

Otro grupo de investigadores, encabezados por Seth Martin (27), presentó objeciones a la relación fija de TG: VLDL-C de 5:1, argumentando que dicha relación varía significativamente según los niveles de TG y de colesterol. Ante esto, presentaron un nuevo método para calcular el LDL-C, usando un factor ajustable según el valor de la relación TG: VLDL-C.

Aunado a lo anterior, los investigadores nórdicos, Langsted y Nordestgaard (21), demostraron que el LDL-C calculado mediante la fórmula de Friedewald no cambia de manera significativa en respuesta a una comida normal en individuos con y sin diabetes, por lo que se podrían considerar los TG no en ayunas para el cálculo del LDL colesterol.

Adicionalmente, existen otras razones para realizar los TG no en ayunas, entre las cuales destacan las siguientes:

- La facilidad de obtener la muestra, pues evita largos ayunos y permite una mayor adherencia del paciente.
- La toma de la muestra en estado posprandial es más segura en determinadas circunstancias donde el ayuno prolongado podría representar algún riesgo (en ancianos, embarazadas y niños).
- La escasa variación observada en los valores de TG no en ayunas con respecto a los valores de TG en ayunas.

- La poca variación del LDL-C calculado a partir de valores de TG no en ayunas vs en ayunas.

Además de ello, se debe tomar en cuenta que la mayoría de las personas pasa una gran parte del tiempo en estado posprandial o de no ayuno. Esto porque en general las personas comen aproximadamente cada tres a cinco horas y este tiempo no permite retornar a valores basales de TG (el retorno al estado basal después de una comida demora por lo menos ocho horas y la depuración de los TG puede retardarse hasta 12 horas en personas con resistencia a la insulina). En consecuencia, se pasa la mayor parte del día en un estado posprandial. Entonces, una medición de TG posprandial o no en ayunas reflejaría mejor el estado metabólico normal del cuerpo.

A todas estas razones mencionadas debe sumarse el hecho de que muchos investigadores consideran que la aterosclerosis es un fenómeno posprandial, porque el nivel de TGpp ocasiona una mayor producción de remanentes de TRL aterogénicos; por tanto, desde este punto de vista, el ideal sería efectuar la medición en no ayunas.

Según Enkhmaa y colegas (28), estudios recientes han demostrado también que el nivel de TG posprandiales es un mejor predictor independiente para ECV futura, que los TG en ayunas. Aparte de que los TGpp aumentados están más fuerte y directamente asociados a las concentraciones de remanentes de TRL que los TG en ayunas. De tal forma, los TG posprandiales o no en ayunas son mejores predictores de riesgo cardiovascular, porque reflejan el nivel de los remanentes de TRL, que son partículas aterogénicas. De hecho, los niveles elevados de TGpp pueden indicar un alto contenido de remanentes de lipoproteínas derivados de quilomicrones y de VLDL. Por tanto, los efectos posprandiales no parecen debilitar la asociación de riesgo de los TG con la ECV, más bien la fortalecen.

Otros estudios de cohortes sugieren que la asociación con la enfermedad cardíaca coronaria es más fuerte con los TG no en ayunas que con estos en ayunas, tal y como lo afirman Lindman y colaboradores (29). La asociación es particularmente fuerte para muestras tomadas entre dos y cuatro horas después de una comida. Esto corresponde a los niveles pico de triglicéridos y de las partículas remanentes después del consumo.

Nakajima y colaboradores (30), por su parte, hallaron una asociación más significativa entre los TG no en ayunas y los remanentes de TRL, que entre los TG en ayunas y los remanentes de TRL. De acuerdo con ellos, los TG aumentados en el estado posprandial se deben principalmente a los TG en los remanentes de TRL. En otras palabras, los investigadores encontraron que los niveles aumentados de TG no en ayunas se acompañaban de niveles igualmente incrementados de remanentes de TRL y estos remanentes son aterogénicos. El colesterol remanente es el componente aterogénico de los remanentes de TRL, y los TG no en ayunas constituyen un marcador de colesterol remanente en el estado posprandial. Algunos autores incluyen también a las partículas pequeñas de VLDL como partículas aterogénicas, pues debido a su pequeño tamaño pueden atravesar el endotelio; por lo tanto, cuando hablan de colesterol remanente incluyen también al colesterol de las VLDL pequeñas.

La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC y EAS, por sus siglas en inglés), junto con la Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR, por sus siglas en inglés), en su guía más reciente, haciéndose la misma pregunta, ¿ayuno o no ayuno?, señalan que para la estimación del riesgo cardiovascular los valores no en ayuno tienen la misma fuerza predictiva que los valores lipídicos en ayunas (31). Por tanto, para el tamizaje general y la evaluación del riesgo se pueden utilizar TG no en ayunas, considerando, además, que estudios recientes sugieren que los TG no en ayunas pueden aportar información con respecto a los remanentes de lipoproteínas asociadas a un riesgo aumentado. No obstante, para caracterizar dislipidemias severas y para el seguimiento de pacientes con hipertrigliceridemia se recomiendan las muestras en ayuno.

Entonces, puede verse que muchos estudios han demostrado que los TG no en ayunas pueden predecir el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en una forma similar o mejor que los TG en ayunas.

Sin embargo, a pesar de todo lo mencionado, Rosenson y colaboradores (32) señalan que la recomendación de medir los TG en ayunas no está basada en estudios prospectivos que demuestren su superioridad para predecir el riesgo de ECV comparado con los TG no en ayunas. Más bien, afirman que se ha adoptado la medición de TG en ayunas siguiendo la implementación de guías de tamizaje y de investigaciones epidemiológicas.

Medición de los triglicéridos no en ayunas

Para la medición de los TG no en ayunas no existe un tiempo estandarizado de toma de la muestra, ni indicaciones del alimento que debe ser ingerido en la comida anterior a la toma de la muestra. La mayoría de los autores señalan que una muestra tomada antes de ocho horas de la última comida se considera no en ayunas y después de las ocho horas se considera en ayunas.

El tiempo recomendado, con mayor frecuencia, de toma de la muestra es de dos horas posteriores a una comida normal; aunque algunos investigadores, como Christos Katsanos, del Centro de Biología Metabólica y Vascular de la Universidad Estatal de Arizona, establecen un tiempo óptimo de cuatro horas después de la última comida, pues es el período de tiempo en el cual las concentraciones plasmáticas de los TG alcanzan un pico y pueden representar mejor la lipemia posprandial (33). Al respecto, se debe tomar en cuenta que de acuerdo con una serie de consideraciones fisiológicas y bioquímicas, la concentración de los TG presentes en las VLDL alcanza un pico cuatro horas después de la última ingesta en individuos jóvenes, pero en personas de mayor edad se alcanza el pico más tardíamente y permanece elevado por un período de tiempo más prolongado.

En caso de realizar la determinación de TG posprandial cuatro horas después de la última comida, esta se debe efectuar mediante la prueba de tolerancia a la grasa y no mediante la ingestión de una comida “libre” por parte de los pacientes.

Valores para determinar hipertrigliceridemia

Los valores de corte para diagnosticar la hipertrigliceridemia no en ayunas varían según los distintos grupos: 175 mg/dL (1,98 mmol/L) para la Sociedad Europea de Aterosclerosis; 180 mg/dL (2,03 mmol/L) para el Panel de Expertos de Atenas; y 200 mg/dL (2,26 mmol/L) para la Asociación Americana del Corazón.

Cantidad de comida ingerida

Con respecto a la cantidad de comida ingerida, existen dos opciones: permitirle al paciente que ingiera una comida “normal” a su gusto o proporcionarle una cantidad establecida o estandarizada de comida. En este último caso, se le realiza el procedimiento llamado test o prueba de tolerancia a la grasa.

Recomendaciones de grupos expertos

- La Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) recomienda realizar una toma de muestra no en ayunas para la medición de los TG. En caso de obtenerse un valor ≥ 200 mg/dL se aconseja efectuar una nueva determinación en ayunas, en un plazo de dos a cuatro semanas.
- Un panel de expertos reunidos en Atenas, Grecia, recomendó hacer la determinación de los TG no en ayunas tomando la muestra cuatro horas después de darle al paciente una comida estandarizada (75 g de grasa, 25 g de carbohidratos y 10 g de proteína). En individuos con TG entre 89 y 180 mg/dL se aconseja realizar la prueba de tolerancia a la grasa. Un valor de TG de ≤ 220 mg/dL se considera una buena respuesta de TG posprandial, mientras que un valor superior a 220 mg/dL requiere una modificación agresiva en el estilo de vida.
- La Sociedad Cardiovascular de Canadá (CCS, por sus siglas en inglés) recomienda realizar la medición de lípidos no en ayunas, excepto cuando el paciente tenga TG mayores de 400 mg/dL.
- La Sociedad Europea de Aterosclerosis y la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio indican que el ayuno no es necesario rutinariamente para la medición del perfil lipídico. No obstante, si el valor de los TG no en ayunas es > 5 mmol/L (440 mg/dL) puede repetirse el perfil utilizando una muestra en ayunas. Por otro lado, presentan un cuadro donde indican en qué situaciones se recomienda la muestra en ayunas y la muestra no en ayunas.
- Un grupo de investigadores a nombre de la Sociedad Brasileira de Cardiología aconseja realizar la medición de lípidos no en ayunas y establecen un valor de referencia para TG no en ayunas < 175 mg/dL para adultos mayores de 20 años. Además, recomienda que ante un valor de TG > 440 mg/dL o ante la presencia de ciertas situaciones especiales (recuperación de una pancreatitis secundaria a

hipertrigliceridemia o al comienzo de un tratamiento con drogas que causan una hipertrigliceridemia severa) se realice el perfil en ayunas.

HDL

Los investigadores Rye y Barter (34) señalan que las intervenciones que incrementan la concentración de HDL-C no siempre se traducen en una reducción de los eventos cardiovasculares. Ante este hecho, podría asumirse que el contenido de colesterol de la partícula de HDL no es el factor que protege de los eventos cardiovasculares o, por lo menos, no es el único factor implicado en la ateroprotección.

Igualmente, Hassan y Philip (35) indican que los cambios en el HDL-C pueden no reflejar los cambios en las funciones fisiológicas de la partícula de HDL. Por tanto, la simple medición del HDL-C es insuficiente para “capturar” las variaciones funcionales en las partículas de HDL y el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares con ellas.

Entonces, cabe la pregunta: ¿qué factores dentro de la partícula de HDL están implicados en la ateroprotección? Y de inmediato salta a la vista la gran heterogeneidad de esta partícula presente en la sangre.

Características de la HDL

La lipoproteína HDL se caracteriza por su gran heterogeneidad, con subfracciones o subpoblaciones que pueden ser identificadas según su densidad, tamaño, carga y composición. Esta gran heterogeneidad ha permitido postular la hipótesis de que las múltiples funciones biológicas mediadas por HDL pueden ser efectuadas por diferentes subpoblaciones de esta lipoproteína. Dentro de este escenario emerge la idea de que las distintas subpoblaciones de HDL pueden variar en su capacidad de ateroprotección. Al respecto, Rothblat y Phillips (36) señalan que la cualidad antiaterogénica de la HDL no está definida simplemente por el nivel de HDL-C, sino más bien por la funcionalidad de las subespecies de las partículas de HDL.

Dentro de las funciones biológicas de la HDL pueden citarse la remoción del colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado para su eliminación (transporte reverso de colesterol); los efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos y antitrombóticos; y la promoción de la función endotelial.

Cerca de 200 proteínas diferentes y más de 200 especies lipídicas individuales han sido identificadas en la partícula de HDL. Muchas de estas proteínas parecen estar funcionalmente asociadas con propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antioxidantes o antiaterogénicas.

El proteoma de la HDL es muy grande, por lo que es imposible que cada partícula pueda acomodar la totalidad de las proteínas accesorias; entonces, solo una minoría de partículas puede estar asociada con cada proteína accesoria. Debido a lo anterior, es altamente improbable que cada lipoproteína tenga el mismo complemento de proteínas accesorias. En consecuencia, se está ante la presencia de distintas subpoblaciones,

con un conjunto de proteínas accesorias típicas de cada subpoblación y con diferente funcionalidad entre sí.

Modificación de la partícula de HDL

Muchos procesos patológicos asociados con la inflamación sistémica se caracterizan por generar diversas modificaciones en la funcionalidad de la partícula de HDL, hasta volverla disfuncional.

Se citan cambios causados por glicación, homocisteinilación, reacciones con iones metálicos, radicales peróxilos o hidróxilos y aldehídos, y hasta proteólisis por diferentes enzimas.

En el caso de las personas diabéticas, la HDL sufre glicación de Apo-AI y Apo-AII, causando una alteración en su estructura y en su capacidad de unión a los lípidos. La incubación de partículas de HDL con una alta concentración de glucosa ocasiona una reducción en la capacidad antioxidante de la partícula, mediante una actividad PON1 reducida y una menor cantidad de PAF-H. Al respecto, cabe mencionar que la actividad disminuida de PON1 se relaciona frecuentemente con diversas patologías crónicas asociadas con el estrés oxidativo.

Por otro lado, de acuerdo con Tran-Dinh y colegas (37), las partículas de HDL aisladas de personas diabéticas tipo 2 tienen distinta composición lipídica que la de personas control, así como un perfil proteico diferente, en particular en la subfracción HDL₃. Esto toma relevancia si se considera que la modificación de la HDL en la parte proteica o lipídica deteriora también su función antioxidante.

En general, existen al menos 15 moléculas proteicas y/o lipídicas distintas que contribuyen a la capacidad antioxidante de la HDL (38) y cualquier modificación en alguna de ellas puede deteriorar dicha capacidad.

Por otra parte, Lee-Rueckert y Kovanen (39) señalan que la modificación de las partículas de HDL lleva a la inactivación de varias funciones cardioprotectoras *in vitro* e *in vivo*. Entre ellas destacan la proteólisis de la partícula pre β 1-HDL, la subpoblación que promueve de manera más eficiente el eflujo mediado por ABCA1, por proteasas derivadas de los mastocitos presentes en el ateroma, con la consecuencia de inhibir el transporte reverso de colesterol a partir de los macrófagos. Además, citan la presencia de otras proteasas en la placa de ateroma que podrían ocasionar modificaciones en la partícula: catepsinas (F, S y K), metaloproteinasas (1, 3, 7, 9 y 12), elastasa, plasmina y triptasa.

La partícula HDL disfuncional

La modificación de la partícula no solo deteriora una o más de sus propiedades o funciones, sino que la vuelve potencialmente nociva para el organismo. Las propiedades ateroprotectoras de la partícula de HDL surgen de su composición y estructura únicas, y cualquier modificación puede volverla patológica.

De lo anterior emerge el concepto de HDL funcional, que es una partícula de HDL que ejerce todas las funciones biológicas esperadas o conocidas, y cuando no las efectúa se habla de una HDL disfuncional.

Una partícula de HDL en un ambiente inflamatorio crónico sufre alteraciones en diversos componentes proteicos o lipídicos, llevándola a un estado disfuncional, con la adquisición de características proaterogénicas, prooxidantes o proinflamatorias.

Du y colegas (15) encontraron que la HDL de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tiene propiedades antiaterogénicas deterioradas y más bien desarrolla un fenotipo proinflamatorio y proaterogénico, que estimula la proliferación y migración de células del músculo liso vascular y genera estrés oxidativo. La causa es su composición anormal producto de la hiperglucemia. En sus experimentos los investigadores utilizaron HDL glicadas *in vitro* o aisladas de pacientes diabéticos tipo 2, para demostrar que las modificaciones químicas alteran las propiedades de la HDL.

Por otro lado, los investigadores Hassan y Philip (35) determinaron que los estados inflamatorios crónicos y agudos pueden transformar una HDL ateroprotectiva en prooxidante y proinflamatoria por la adquisición de moléculas como SAA (del inglés "*serum amyloid A*"), ceruloplasmina, Apo C-III, el complejo hemoglobina-hemopexina y el dimetilarginina simétrico, o por la pérdida de PON, esfingosina 1 fosfato, Apo A-I o Apo J.

El investigador Jonathan Smith (40), por su parte, describió el efecto de la mieloperoxidasa (MPO) sobre la funcionalidad de la HDL, de la siguiente manera:

- La actividad de la MPO está enriquecida en los ateromas humanos y su presencia puede promover la progresión de la placa o lesión arterial y bloquear la regresión de la placa por modificaciones en la ApoA-I/HDL, que deterioran el transporte reverso de colesterol.
- La ApoA-I en el plasma y en la lesión arterial (ateromas) es un blanco selectivo de modificación por la MPO, que lleva a nitración y clorinación de residuos específicos de tirosina de la apolipoproteína.
- Los niveles plasmáticos de ApoA-I tirosina-nitro y ApoA-I tirosina-cloro son más altos en pacientes con enfermedad arterial coronaria que en los sujetos control.
- La clorinación de tirosina de ApoA-I se asocia con la pérdida de la actividad de transferencia de colesterol mediada por ABCA1, de tal modo que la actividad aceptora de colesterol de ApoA-I se correlaciona inversamente con los niveles de tirosina-cloro y tirosina-nitro.

Además de lo mencionado, la HDL disfuncional también puede promover la transferencia de hidroperóxidos lipídicos a lipoproteínas que contienen ApoB y promover la oxidación de VLDL y de LDL.

Medición de la funcionalidad de la partícula de HDL

¿Qué determina la funcionalidad de la HDL o cómo puede medirse esa funcionalidad? No existe una respuesta definitiva a esta pregunta. Al parecer, no hay una sola característica clave que determine la funcionalidad de la HDL.

Por lo general, la HDL pequeña es más activa promoviendo el eflujo de colesterol y tiene un mayor poder antiinflamatorio y antioxidante. No obstante, los incrementos séricos en la HDL pequeña pueden indicar una aberración en la maduración de la HDL.

En años recientes se han introducido ensayos que reflejan la funcionalidad de la HDL mejor que la simple medición del HDL-C. Algunos de ellos miden la funcionalidad de la LCAT, el transporte reverso de colesterol, las propiedades antiinflamatorias, las propiedades antioxidantes y la capacidad de promover la expresión de la eNOS. Además, determinan el conjunto completo de proteínas presentes en la partícula (análisis proteómico) o de lípidos (análisis del lipidoma). También se cita la medición del tamaño y el número de partículas de HDL presentes en la sangre. Desafortunadamente, ninguna de estas pruebas se encuentra disponible a nivel de laboratorio clínico, por su alto grado de complejidad y costo.

A pesar de estos avances, siempre quedan preguntas sin resolver, como por ejemplo: ¿son todas las partículas de HDL igualmente buenas? ¿Las partículas de HDL de diferentes sujetos ejecutan las mismas funciones con la misma eficacia? ¿De todas las funciones realizadas por la HDL debe medirse alguna de preferencia para determinar su capacidad ateroprotectora?

Tal vez sea la combinación de todas o varias de sus funciones la que determine la capacidad ateroprotectora de la HDL y que en esta capacidad sean necesarias las demás propiedades de la partícula actuando en conjunto: ateroprotección, antiinflamación, antioxidación, promoción de la función de la célula endotelial y el transporte reverso del colesterol.

Es claro que muchas de las investigaciones sobre las partículas de HDL buscan mejorar su efecto, ya sea mediante un aumento de su nivel (mejora cuantitativa) o perfeccionando una función específica de la partícula (mejora cualitativa). No obstante, la historia no es sencilla y más bien se vuelve extremadamente compleja. Hay evidencia que indica que las intervenciones que aumentan el nivel de HDL-C o disminuyen el colesterol tienen efectos diversos sobre subpoblaciones específicas de HDL.

Lee y colaboradores (41) compararon el efecto de dos diferentes regímenes de fármacos (atorvastatina 20 mg o la combinación atorvastatina 5 mg/ezetimibe) sobre pacientes y encontraron que ambos mejoraban la capacidad de eflujo de colesterol sin afectar la función antiinflamatoria de las partículas de HDL.

Por otro lado, Woudberg y colaboradores (42) encontraron evidencia que señala que las drogas utilizadas para modificar el nivel de los lípidos (estatinas, inhibidores de la

CETP, fibratos y niacina), con frecuencia incrementan la concentración de subclases específicas de HDL.

Todos estos efectos diferenciales sobre las distintas subpoblaciones se enmarcan dentro de la gran heterogeneidad existente entre las partículas de HDL, que permite que hayan diversas fracciones de esta lipoproteína. Estas subpoblaciones podrían comportarse diferente ante los distintos tratamientos farmacológicos, para complicar todavía más el panorama.

Esta evidencia pone varias preguntas sobre el escenario: ¿cómo puede modificarse o mejorarse una determinada función de la HDL sin deteriorar otra u otras funciones?; ¿puede el colesterol “bueno” convertirse en un colesterol “mejor”? Todo esto sin mencionar que para cada individuo existe una combinación particular entre las diferentes subpoblaciones de HDL, que hace que cualquier tratamiento para la dislipidemia se vuelva personalizado, para evitar resultados adversos o inesperados. Además, de que se debe considerar que las partículas de HDL interactúan con las otras lipoproteínas.

Claramente puede verse que ante la gran heterogeneidad que presenta la HDL, la simple medición del HDL-C no basta y se vuelve necesario medir la funcionalidad global de la HDL mediante ensayos específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.* 2011; 13(6): 544-552.
2. Glasziou PP, Irwing L, Kirby AC, Tonkin AW, Simes RJ. Which lipid measurement should we monitor? An analysis of LIPID study. *BMJ Open.* 2014; 4(2): e003512.
3. Sniderman AD, Bergeron J, Frohlich J. Apolipoprotein B versus lipoprotein lipids: vital lessons from the AFCAPS/TexCAPS trial. *CMAJ.* 2001; 164(1): 44-47.
4. Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma M, Miksztoicz V, Pazos M, Migliano M, Schreier LE, Berg GA. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12(3 Pt 2): 229-234.
5. Bertsch RA, Merchant MA. Study of the use of lipid panels as a marker of insulin resistance to determine cardiovascular risk. *Perm J.* 2015; 19(4): 4-10.
6. da Luz PL, Favarato D, Faria-Neto JR Jr, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2008; 63(4): 427-432.
7. Moriyama K, Takahashi E. Non-HDL cholesterol is a more superior predictor of small-dense LDL cholesterol than LDL cholesterol in Japanese subjects with TG levels < 400 mg/dL. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23(9): 1126-1137.
8. Hayashi T, Koba S, Ito Y, Hirano T. Method for estimating high sdLDL-C measuring triglyceride and apolipoprotein B levels. *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 21.
9. Manabe Y, Morihara R, Matsuzono K, Nakano Y, Takahashi Y, Narai K, Omori N, Abe K. Estimation of the presence of small dense lipoprotein cholesterol in acute ischemic stroke. *Neurol Int.* 2015; 7(1): 5973.
10. Okada T, Ohama T, Okazaki M, Kanno K, Matsuda H, Sairyo M, Zhu Y, Saga A, Kobayashi T, Masuda D, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S. Particle number analysis of lipoprotein subclasses by gel permeation HPLC in patients with cholesterol ester transfer protein deficiency. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190875.

11. Lim HH, Kim OY. Association of serum apolipoprotein B with the increased risk of diabetes in Korean men. *Clin Nutr Res*. 2016; 5(3): 204-212.
12. Lim Y, Yoo S, Lee SA, Chin SO, Heo D, Moon JC, Moon S, Boo K, Kim ST, Seo HM, Jwa H, Koh G. Apolipoprotein B is related to metabolic syndrome independently of low density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015; 30(2): 208-215.
13. Masson W, Siniawski D, Lobo M, Molinero G, Giorgi M, Huerín M. Association between LDL-C, non HDL-C, and apolipoprotein B levels with coronary plaque regression. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(1): 11-19.
14. Jing F, Mao Y, Guo J, Zhang Z, Li Y, Ye Z, Ding Y, Wang J, Jin M, Chen K. The value of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio for metabolic syndrome diagnosis in a Chinese population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2014; 13: 81.
15. Du Y, Chen J, Chen MH, Yang SH, Li S, Guo YL, Zhu CG, Xu RX, Dong Q, Li JJ. Relationship of lipid and lipoprotein ratios with coronary severity in patients with new on-set coronary artery disease complicated with type 2 diabetics. *J Geriatr Cardiol*. 2016; 13(8): 685-692.
16. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúniga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, Masana L, Mangas A, Hernández-Mijares A, González-Santos P, Ascaso JF, Pedro-Botet J. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 757-765.
17. Tamang HK, Timilsina U, Singh KP, Shrestha S, Raman RK, Panta P, Karna P, Khadka L, Dahal C. Apo B/Apo A-I ratio is statistically a better predictor of cardiovascular disease (CVD) than conventional lipid profile: a study from Kathmandu Valley, Nepal. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(2): 34-36.
18. Wang L, Gill R, Pedersen TL, Higgins LJ, Newman JW, Rutledge JC. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *J Lipid Res*. 2009; 50(2): 204-213.
19. den Hartigh LJ, Altman R, Norman JE, Rutledge JC. Postprandial VLDL lipolysis products increase monocyte adhesion and lipid droplet formation via activation of ERK2 and NFκB. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 306(1): H109-H120.
20. Wang YI, Bettaieb A, Sun C, DeVerse JS, Radecke CE, Mathew S, Edwards CM, Haj FG, Passerini AG, Simon SI. Triglyceride-rich lipoprotein modulates endothelial vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 expression via differential regulation of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One*. 2013; 8(10): e78322.
21. Langsted A, Nordestgaard B. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2011; 57(3): 482-489.
22. Freiberg J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen J, Nordestgaard B. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008; 300(18): 2142-2152.
23. Bansal S, Buring J, Rifai N, Mora S, Sacks F, Ridker P. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007; 298(3): 309-316.
24. Langsted A, Freiberg J, Nordestgaard B. Fasting and nonfasting lipid levels. Influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008; 118(20): 2047-2056.
25. Miller M, Stone N, Ballantyne C, Bittner V, Criqui M, Ginsberg H, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(20): 2292-2333.
26. Hermans M, Ahn S, Rousseau M. Novel unbiased equations to calculate triglyceride-rich lipoprotein cholesterol from routine non-fasting lipids. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13:56.
27. Martin S, Blaha M, Elshazly M, Toth P, Kwiterovich P, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013; 310(19): 2061-2068.
28. Enkhaa B, Ozturk Z, Anuurad E, Berglund L. Postprandial lipoproteins and cardiovascular disease risk in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2010; 10(1): 61-69.
29. Lindman A, Veierod M, Tverdal A, Pedersen J, Selmer R. Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25(11): 789-798.

30. Nakajima K, Nakano T, Moon H, Nagamine T, Stanhope K, Havel PJ, Warnick GR. The correlation between TG versus remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma of 23 volunteers. *Clin Chim Acta*. 2009; 404(2): 124-127.
31. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney M. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2016; 37(39): 2999-3058.
32. Rosenson R, Davidson M, Hirsh B, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(23): 2525-2540.
33. Katsanos C. Clinical considerations and mechanistic determinants of postprandial lipemia in older adults. *Adv Nutr*. 2014; 5(3): 226-234.
34. Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res*. 2014; 55(2): 168-179.
35. Hassan M, Philip P. CANHEART: is HDL cholesterol a cardiovascular specific risk factor? *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016; 2016(4): e201634.
36. Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21(3): 229-238.
37. Tran-Dinh A, Diallo D, Delbosc S, Varela-Pérez M, Dang QB, Lapergue B, Burillo E, Michel JB, Levoye A, Martin-Ventura JL, Meilhac O. HDL endothelial protection. *Br J Pharmacol*. 2013; 169(3): 493-511.
38. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidant activity of high-density lipoprotein (HDL): mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clinical*. 2017; 8: 66-77.
39. Lee-Rueckert M, Kovanen PT. Extracellular modifications of HDL *in vivo* and the emerging concept of proteolytic inactivation of pre β -HDL. *Curr Opin Lipidol*. 2011; 22(5): 394-402.
40. Smith JD. Dysfunctional HDL as a diagnostic and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(2): 151-155.
41. Lee CJ, Choi S, Cheon DH, Kim KY, Cheon EJ, Ann SJ, Noh HM, Park S, Kang SM, Choi D, Lee JE, Lee SH. Effect of two lipid-lowering strategies on high-density lipoprotein function and some HDL-related proteins: a randomized clinical trial. *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1): 49.
42. Woudberg NJ, Pedretti S, Lecour S, Schulz R, Vuilleumier N, James RW, Frias MA. Pharmacological intervention to modulate HDL: what do we target? *Front Pharmacol*. 2018; 8: 989.
43. Bergmann K. Non-HDL cholesterol and evaluation of cardiovascular disease risk. *EJIFCC*. 2010; 21(3): 64-67.
44. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Shaish A, Harats D. Triglycerides and HDL cholesterol. Stars or second leads in diabetes? *Diabetes Care*. 2009; 32(Suppl 2): S373-S377.
45. Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen M-R. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta*. 2014; 431: 131-142.
46. Borén J, Taskinen M-R, Olofsson S-O, Levin M. Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship. *J Intern Med*. 2013; 274(1): 25-40.
47. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia. *Can Fam Physician*. 2013; 59(11): 1169-1180.
48. Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein secretion, hepatic steatosis and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22(9): 353-363.
49. Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Sem Liver Dis*. 2013; 33(4): 380-388.
50. Dallinga-Thie G, Kroon J, Borén J, Chapman M. Triglyceride-rich lipoproteins and remnants: targets for therapy? *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18(7): 67.
51. Du Q, Qian MM, Liu PL, Zhang L, Wang Y, Liu DH. Glycation of high-density lipoprotein triggers oxidative stress and promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *J Geriatr Cardiol*. 2017; 14(7): 473-480.
52. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Cholesterol*. 2013; 2013: 792090.
53. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. High density lipoprotein and its dysfunction. *Open Biochem J*. 2012; 6: 78-93.

54. Farukhi Z, Mora S. Re-assessing the role of non-fasting lipids; a change in perspective. *Ann Transl Med.* 2016; 4(21): 431.
55. Florens N, Calzada C, Lyasko E, Juillard L, Soulage CO. Modified lipids and lipoproteins in chronic kidney disease: a new class of uremic toxins. *Toxins (Basel).* 2016; 8(12): E376.
56. Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, Badimon L, Palomo I. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that links obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 136584.
57. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin.* 2015; 3: 175-188.
58. Harper CR, Jacobson TA. Using apolipoprotein B to manage dyslipidemic patients: time for a change? *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(5): 440-445.
59. Hegele R, Ginsberg H, Chapman J, Nordestgaard B, Kuivenhoven J, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Descamps OS, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Wiklund O. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(8): 655-666.
60. Higgins V, Adeli K. Postprandial dyslipidemia: pathophysiology and cardiovascular disease risk assessment. *EJIFCC.* 2017; 28(3): 168-184.
61. Hong LF, Yan XN, Lu ZH, Fan Y, Ye F, Wu Q, Luo SH, Yang B, Li JJ. Predictive value of non-fasting remnant cholesterol for short-term outcome of diabetics with new-onset coronary artery disease. *Lipids Health Dis.* 2017; 16: 7.
62. Hwan H, Nicholls S, Sakuma I, Zhao D, Koh KK. Hypertriglyceridemia and cardiovascular diseases: revisited. *Korean Circ J.* 2016; 46(2): 135-144.
63. Hwang YC, Park CY, Ahn HY, Cho NH. Prediction of future development of cardiovascular disease with an equation to estimate apolipoprotein B. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(24): e3644.
64. Joffe YT, Collins M, Goedecke JH. The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids. *Nutrients.* 2013; 5(5): 1672-1705.
65. Jung UJ, Choi M-S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(4): 6184-6223.
66. Kannel W, Vasan R. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights for current opinion in cardiology. *Curr Opin Cardiol.* 2009; 24(4): 345-350.
67. Klop B, Elte JW, Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 2013; 5(4): 1218-1240.
68. Kolovou G, Mikhailidis D, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard B, Ooi TC, Perez-Martínez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011; 9(3): 258-270.
69. Kontush A. HDL particle number and size as predictors of cardiovascular disease. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 218.
70. Linn S, Fulwood R, Carroll M, Brook G, Johnson C, Kalsbeek W, Rifkind BM. Serum total cholesterol: HDL cholesterol ratios in US white and black adults by selected demographic and socioeconomic variables (HANES II). *Am J Public Health.* 1991; 81(8): 1038-1043.
71. Luo M, Liu A, Wang S, Wang T, Hu D, Wu S, Peng D. ApoCIII enrichment in HDL impairs HDL-mediated cholesterol efflux capacity. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 2312.
72. Magkos F, Mohammed BS, Mittendorfer B. Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclasses profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32(11): 1655-1664.
73. Mihas C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011; 9(3): 271-280.
74. Mikolasevic I, Zutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10: 35-45.
75. Movva R, Rader D. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem.* 2008; 54(5): 788-800.

76. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, Ai M, Tanaka A. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(15-16): 1306-1318.
77. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014; 63(4): 250-259.
78. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. *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) final report*. WDC, USA: NIH Publication, 2002.
79. Nordestgaard B, Benn M, Schnohr P, Tybjaer-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007; 298(3): 299-308.
80. Nordestgaard B, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, Watts GF, Sypniewska G, Wiklund O, Borén J, Chapman MJ, Cobbaert C, Descamps OS, von Eckardstein A, Kamstrup PR, Pulkki K, Kronenberg F, Remaley AT, Rifai N, Ros E, Langlois M. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at a desirable concentration cut-points—a joint consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016; 37(25): 1944-1958.
81. Ouchi N, Parker JL, Lugus JL, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(2): 85-97.
82. Panee J. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012; 60(1): 1-12.
83. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1): 233.
84. Pikula A, Beiser AS, Wang J, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Kase C, Yang Q, Seshadri S, Wolf PA. Lipid and lipoprotein measurements and the risk of ischemic vascular events: Framingham Study. *Neurology*. 2015; 84(5): 472-479.
85. Ridker P. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem*. 2008; 54(1): 11-13.
86. Salazar J, Olivar LC, Ramos E, Chávez-Castillo M, Rojas J, Bermúdez V. Dysfunctional high-density lipoprotein: an innovative target for proteomics and lipidomics. *Cholesterol*. 2015; 2015: 296417.
87. Scartezini M, dos Santos-Ferreira C, Oliveira-Izar M, Bertoluci M, Vencio S, Campana GA, Sumita NM, Barcelos LF, Faludi AA, Santos RD, Malachias MVB, Aquino JL, Galoro CAO, Sabino C, Gurgel MHC, Turatti LAA, Hohl A, Martinez TLDR. Positioning about the flexibility of fasting for lipid profiling. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 108(3): 195-197.
88. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*. 2012; 32: 261-286.
89. Talwalkar PG, Sreenivas CG, Gulati A, Baxi H. Journey in guidelines for lipid management: from adult treatment panel (ATP)-I to ATP-III and what to expect in ATP-IV. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(4): 628-635.
90. Turgeon R, Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ. 2016 guidelines for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease in adults by pharmacists. *Can J Cardiol*. 2016; 150(4): 243-250.
91. Vaziri N. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Sem Dial*. 2009; 22(6): 644-651.
92. Vergés B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetología*. 2015; 58(5): 886-899.
93. Welty FK. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Curr Cardiol Rep*. 2013; 15(9): 400.
94. White K, Moorthy MV, Akinkuolie A, Demier O, Ridker P, Cook N, Mora S. Identifying an optimal cutpoint value for the diagnosis of hypertriglyceridemia in the nonfasting state. *Clin Chem*. 2015; 61(9): 1156-1163.
95. Zilversmith D. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979; 60(3): 473-485.

RESUMEN GENERAL

Lípidos y lipoproteínas

Los lípidos son un grupo de sustancias orgánicas heterogéneas que solo comparten entre sí su carácter de hidrofobicidad. Su gran diversidad les permite realizar una gran gama de funciones. A nivel de membrana, los lípidos no solo son constituyentes estructurales básicos, sino que también determinan en buena medida las propiedades físicas, químicas y biológicas de las membranas.

Debido a su característica hidrofobicidad, los lípidos se transportan en el medio acuoso extracelular mediante estructuras supramoleculares llamadas lipoproteínas. Cada tipo o clase de lipoproteína tiene una estructura y composición específica. Además, cada tipo de lipoproteína presenta gran heterogeneidad en su composición, densidad y tamaño, y está constituida por varias subpoblaciones discretas.

En el metabolismo de las lipoproteínas participan diversas enzimas, proteínas transportadoras y receptores que modifican la composición de las partículas lipoproteicas y posibilitan la gran diversidad de subpoblaciones lipoproteicas dentro de cada clase de lipoproteínas.

En general, dos clases de lipoproteínas (quilomicrones y VLDL) están involucradas en el manejo de los TG y otras dos (LDL y HDL) en el manejo del colesterol. No obstante, estos cuatro tipos de lipoproteínas están interrelacionados entre sí, por lo que puede hablarse de un metabolismo unificado de las lipoproteínas.

Aterosclerosis

La aterosclerosis origina en última instancia una placa de ateroma constituida por monocitos, macrófagos, células espumosas, linfocitos y células de músculo liso vascular. Además, existe un centro necrótico formado por restos celulares, colesterol y matriz extracelular.

La placa está rodeada por una cubierta fibrosa que evita los fenómenos trombóticos. Dentro de la placa predomina un ambiente proinflamatorio y prooxidante que permite el desarrollo y el crecimiento de esta.

En el proceso de aterogénesis existen dos actores cruciales: la célula endotelial y las lipoproteínas (LDL, principalmente), y la participación de cada una de ellas se enmarca dentro de dos hipótesis diferentes que tratan de explicar el origen de la aterosclerosis. La disfunción del endotelio, causada por diversos factores (sobrepeso u obesidad, tabaquismo, edad avanzada, dislipidemia, hipertensión, hiperglicemia/diabetes mellitus, entre otros), puede considerarse como uno de los eventos iniciales de dicho proceso; mientras que las lipoproteínas aterogénicas constituyen el combustible para su

desarrollo, pues la presencia constante de LDL y de los remanentes de TRL dentro de la íntima permite la formación de las células espumosas, células distintivas de la placa de ateroma.

Otro actor dentro de la aterogénesis es el macrófago, del que puede destacarse su enorme plasticidad, la cual le permite adquirir diversos fenotipos dentro de la placa; además de que puede variar su papel durante el desarrollo temporal de la placa. Este tipo celular secreta citoquinas proinflamatorias que ayudan a mantener el proceso inflamatorio crónico subclínico. La presencia de este proceso sin resolución permite el desarrollo del ateroma a lo largo del tiempo.

Cabe destacar que las células de músculo liso vascular también sobresalen por su gran plasticidad, pudiendo desarrollar diversos fenotipos según el microambiente local.

Desarrollo de la placa

La placa no se origina en cualquier sitio del árbol arterial, sino que se forma de preferencia en aquellos sitios donde existe un flujo laminar alterado (bifurcaciones, ramificaciones y curvaturas de las arterias de mediano y gran tamaño). Este flujo alterado permite la activación de un programa génico dentro de la célula endotelial, que promueve el desarrollo de la placa.

Determinación del perfil lipídico

La determinación del perfil lipídico usualmente se ha realizado con muestras en ayunas, en especial para la determinación de los triglicéridos. No obstante, existen diversas evidencias que permiten utilizar muestras no en ayunas. Estas muestras parecen reflejar mejor el estado metabólico corporal usual.

Los valores obtenidos del perfil lipídico brindan información que permite calcular el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, y para su uso se recomienda utilizar las razones, y no los datos aislados.

En años recientes se ha venido enfatizando en la importancia de medir la funcionalidad de la partícula de HDL en lugar de la concentración del HDL colesterol (HDL-C) presente en dicha partícula. Ante la gran heterogeneidad estructural y de composición, la determinación del HDL-C se considera insuficiente para capturar las variaciones funcionales presentes en las partículas de HDL y el riesgo cardiovascular asociado.

Desafortunadamente, en la actualidad, para determinar la funcionalidad de la HDL se recurre a pruebas que no están disponibles a nivel de laboratorio clínico y su uso a este nivel deberá esperar todavía.

En general, sobre este tema quedan preguntas sin resolver, como por ejemplo: ¿es necesario determinar todas las funciones de la partícula de HDL o basta con determinar una función que se correlacione con las otras funciones y permita determinar la funcionalidad global de la HDL con respecto a la prevención de la aterogénesis?