

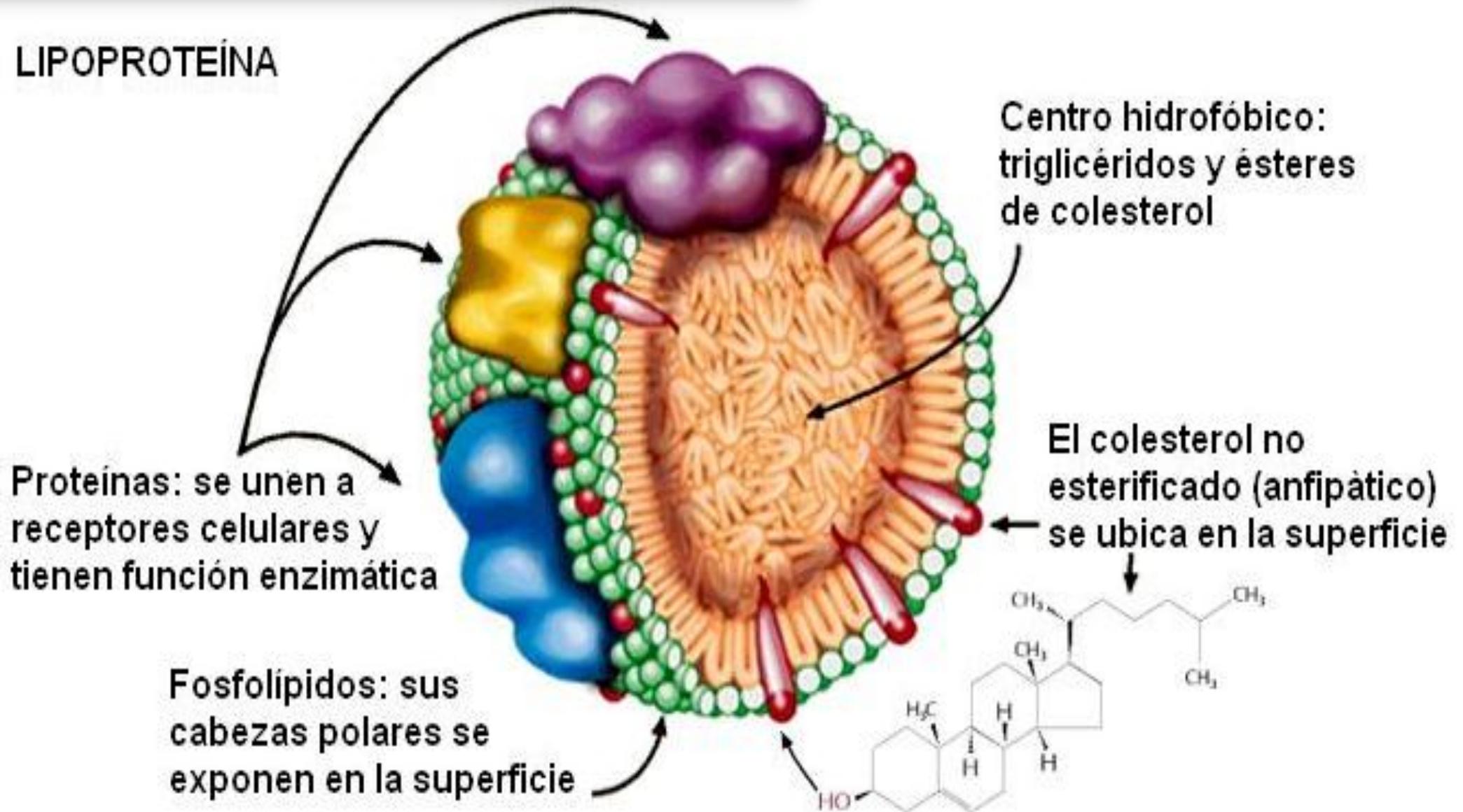
Curso

Diagnóstico de Laboratorio en la Clínica Médica de hoy



Bioq. Hernán Gabriel Brescia

ESTRUCTURA DE LAS LIPOPROTEÍNAS



APOPROTEÍNAS

Apoproteína	Origen	Distribución	Función
Apo A-I	Hígado, Intestino	HDL, QM	Cofactor de LCAT
Apo A-II	Hígado, Intestino	HDL, QM	Estructural
Apo A-IV	Intestino	QM	Estructural
Apo B48	Intestino	QM	Síntesis y Secreción de QM
Apo B100	Hígado	VLDL, LDL	Síntesis de VLDL, ligando del receptor LDL
Apo C-I	Hígado	HDL, QM, VLDL	Cofactor de LCAT
Apo C-II	Hígado	HDL, QM, VLDL	Cofactor de LLP
Apo C-III	Hígado	HDL, QM, VLDL	Inhibe la LLP
Apo E ₃	Hígado	HDL, QM, VLDL	Ligando del receptor de LDL y LRP
Apo E ₂	Hígado	HDL, QM, VLDL	Estructural
Apo E ₄	Hígado	HDL, QM, VLDL	Estructural

CLASIFICACION Y PROPIEDADES DE LIPOPROTEINAS

CLASE	COMPOSICION	Diametro (nm)	Origen y función	Apolipoproteínas principales
Quilomicrones	90% TAG	Hasta 500	Transporte de los TAG de la dieta	A-I, A-II, B-48 C-I, C-II, C-III E
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	65% TAG	28-70	Transporte de los TAG sintetizados en el hígado	B-100 C-I, C-II, C-III E
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	35% Fosfolípidos 25% Colesterol	25-27	Formadas por la digestión parcial de VLDL. Precursores de LDL	B-100, C-III E
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	50% Colesterol 25% Proteína	20-25	Formadas por digestión de IDL. Transporta colesterol a los tejidos periféricos	B-100
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	55% Proteínas 25% Fosfolípidos	8-11	Transporte reverso de colesterol Intercambio de apolipoproteínas y ésteres de colesterol con QM y VLDL	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

VIA EXÓGENA

TG /COLEST. dieta

INTEST. DELGADO

QM

Ac. Grasos
LPL (capilares de tejido periférico)

qmr

HIGADO

VIA ENDÓGENA

HIGADO

VLDL

Ac. Grasos
LPL (tj. Perif.)

IDL

LH

LDL

Tj. Periféricos Íntima arterial

TRANSP. REVERSO

HIGADO

HDL

Col. Tj. Perif.
LCAT

HDL3

VLDL
IDL
LDL
Col. Est.
PTEC
TG

HDL2

HIGADO

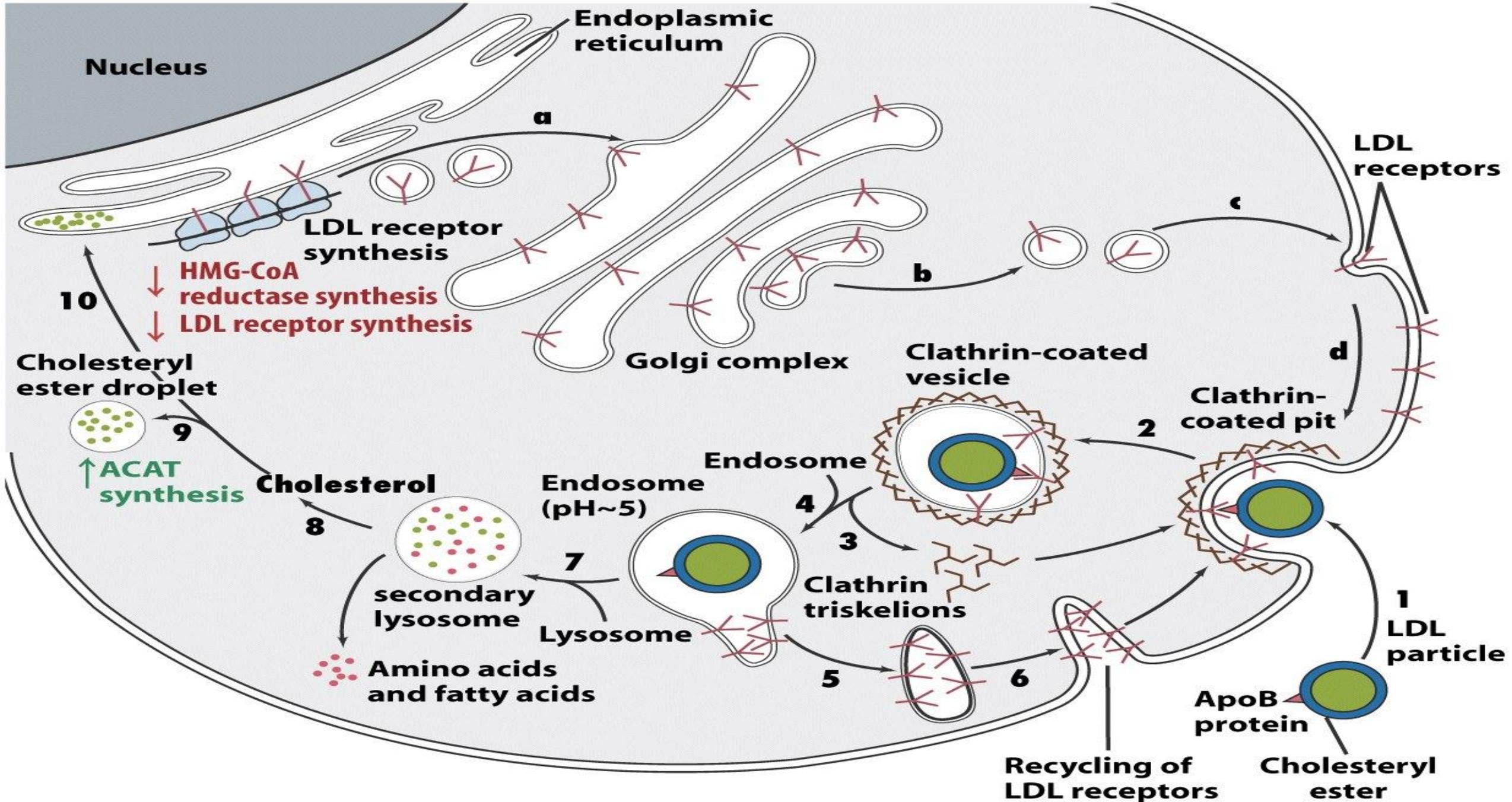
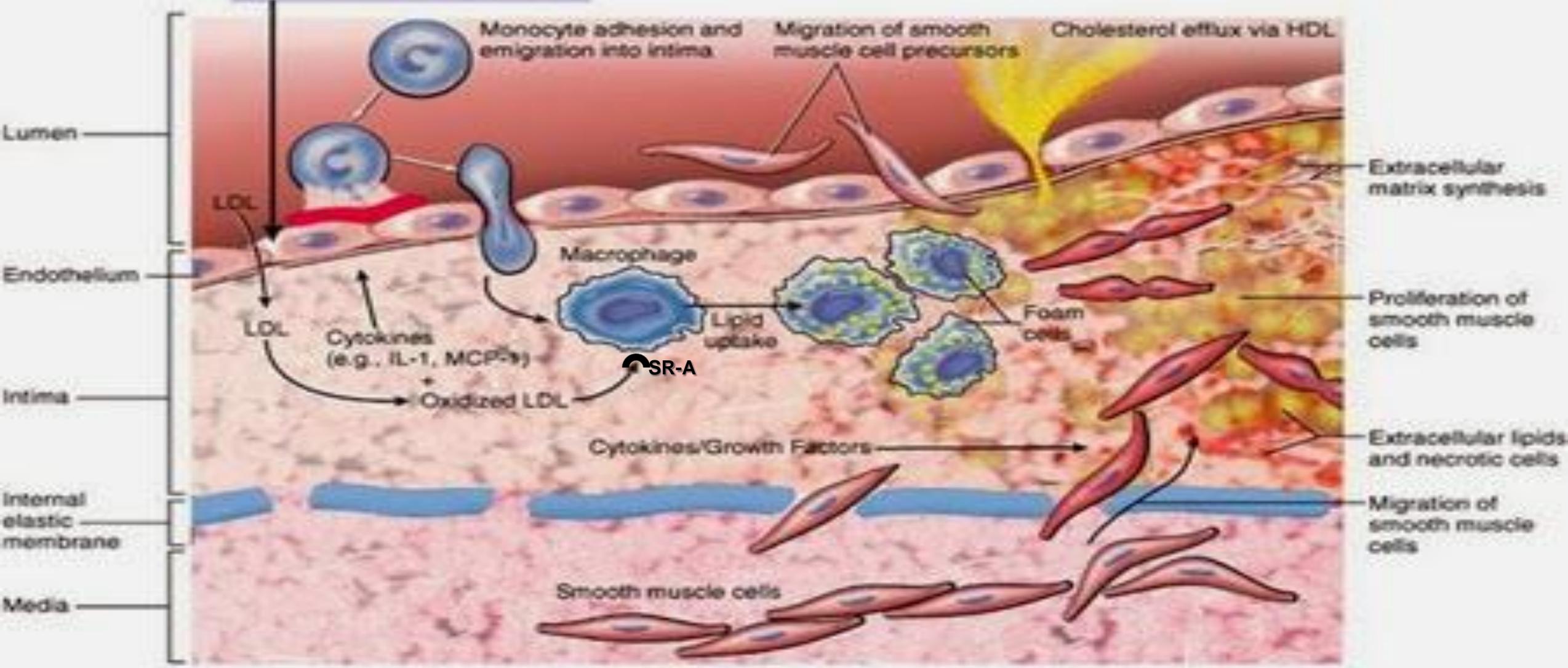


Figure 19-8 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
 © 2006 John Wiley & Sons

Hyperlipidemia, Hypertension, Smoking, Toxins, Hemodynamic factors, Immune reactions, Viruses

Endothelial Injury/Dysfunction



Normal vessel

Progressive development of atherosclerotic plaque

LABORATORIO

LABORATORIO





Consenso de Prevención Cardiovascular (Soc. Arg. de Cardiología – 2016)



Población General



A partir de los 20 años

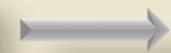
Pacientes sin enfermedad vascular, pero con antecedentes de dislipemia en familiar de 1º orden



A partir de 2 – 10 años

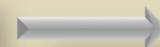
Seguimiento

Valores normales y ≤ 40 años



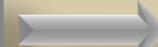
Cada 3 años

Valores normales, hombre y > 40 años



Anual

Valores normales, mujeres, post-menopáusica.



Anual



Para comenzar un correcto análisis de lípidos, el paciente debe estar en un ESTADO METABÓLICO ESTABLE

- ★ ENFERMEDADES INFECCIOSAS
- ★ ENFERMEDADES METABÓLICAS AGUDAS
- ★ INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
- ★ INTERVENCIONES QUIRURGICAS

**PRODUCEN ALTERACIONES
CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS
DE LAS LIPOPROTEÍNAS**

**ESPERAR COMO MÍNIMO 2 MESES DESPUÉS DE SUPERADAS
LAS SITUACIONES MENCIONADAS**

**¿AYUNAR O NO
AYUNAR?...ESA ES LA
CUESTIÓN**



Guías ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias

- ★ Las muestras tomadas en ayunas o fuera del ayuno dan resultados similares de Colesterol Total, LDL colesterol y HDL colesterol
- ★ Los TG se modifican con la comida, lo que resulta en un aumento plasmático promedio de 50 mg/dl, dependiendo la composición y la hora en que se ha realizado la última comida.
- ★ Para el calculo del riesgo, el valor no tomado en ayunas tiene una fuerza predictiva similar a la tomada en ayunas y puede utilizarse para el cribado y el cálculo del riesgo general.
- ★ Importante recalcar que el riesgo puede estar subestimado en pacientes con DBT, diversos estudios mostraron que los pacientes diabéticos tuvieron valores de LDLc hasta 23 mg/dl menos en muestras tomadas no en ayunas.
- ★ Se recomienda el uso de muestras tomadas en ayunas para caracterizar las dislipemias graves y para el seguimiento de los pacientes con hipertrigliceridémias



Estudio de Lípidos en el laboratorio

ASPECTO DE LA MUESTRA

ASPECTO



LECHOSO
(QUILOMICRONES)

TURBIO (VLDL, IDL, QM)

LÍMPIDO
(LDL)

(VLDL)



PERFIL LIPIDICO BÁSICO



COLESTEROL TOTAL:

Valor aislado no da mucha información sobre RCV, salvo valores muy aumentados .

deseable: < 200 mg /dl

intermedio: 200 - 239 mg/dl

alto: \geq 240 mg/dl

método utilizado: enzimático colorimétrico



TRIGLICÉRIDOS:

Controversias sobre su uso como factor de RCV aislado.

Deseable: < 150 mg/dl

Intermedio: 150 – 199 mg/dl

Alto: 200 – 499 mg/dl

Muy alto: \geq 500 mg/dl

Método utilizado: enzimático colorimétrico





PERFIL LIPIDICO BÁSICO

- ✦ **COLESTEROL – HDL:** Factor protector de RCV
Deseable: ≥ 40 mg/dl
método utilizado: enzimático colorimétrico autom.

- ✦ **COLESTEROL – LDL:** Factor de RCV
Deseables: < 100 mg/dl
cercano al deseable: 100 – 129 mg/dl
Intermedio alto: 130 – 159 mg/dl
Alto: ≥ 160 mg/dl
Método utilizado: enzimático colorimétrico autom.

Consenso del Consejo de Arteriosclerosis y Trombosis (Soc Arg. Card. 2016)

¿ Y la fórmula para calcular LDL ?



Fórmula de Friedewald



TG/5

$$\text{CoI T} = \text{HDL} + \text{LDL} + \text{VLDL}$$



$$\text{CoI LDL} = \text{CoIT} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$



TG < 200 mg/dl : buena estimación
TG : 200 – 400 mg/dl: pierde veracidad (hasta 20%)
TG > 400 mg/dl: LA FORMULA NO DEBE USARSE

La fórmula de Friedewald no debe ser utilizada para el cálculo de colesterol de baja densidad

en pacientes con triglicéridos elevados

Palabras clave: Colesterol de baja densidad, fórmula de Friedewald, triglicéridos.

Israel Parra-Ortega,* Vanesa Jorgetud-Díaz*

* Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Key words: Low-density cholesterol, Friedewald's formula, triglycerides.

Correspondencia:

Q.C. Israel Parra-Ortega
Laboratorio de Análisis Clínicos
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
Dr. Márquez 162 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc,
México D.F. 06720. Tel: (55)52 28 99 17
i.parra29@hotmail.com

Recibido: 16/04/2007.
Aceptado: 25/05/2007.

Resumen

Introducción: La fórmula de Friedewald es un método empleado para estimar el colesterol-LDL (C-LDL) pero es inexacta si la concentración de los triglicéridos séricos es superior a 400 mg/dL. **Material y métodos:** Se incluyeron 25 pacientes del sexo masculino con un nivel de triglicéridos mayor de 400 mg/dL. Adicionalmente, se realizaron las determinaciones de colesterol total y de distintas densidades. Para obtener el valor del colesterol de baja y muy baja densidad se utilizó la fórmula de Friedewald y una fórmula alterna. **Resultados:** Los valores obtenidos de C-LDL por la fórmula de Friedewald se encuentran en el intervalo de -15.6 a 189.6, la media de 85.11 y la mediana de 79 mg/dL. Con la fórmula alterna los valores fueron de 98 a 282, con una media de 174.16 y la mediana de 169 mg/dL. Al realizar un análisis de regresión lineal simple de los valores de C-LDL

Abstract

Introduction: Friedewald's formula is a method used to estimate the cholesterol-LDL (C-LDL) is inaccurate if the concentration of the seric tryglicerides is top of 400 mg/dL. **Material and methods:** They were included 25 patients of the masculine sex with triglycerides major of 400 mg/dL. additional carried out the determinations of: total cholesterol and of different densities. To obtain the value of the cholesterol of low and very low density I use Friedewald's formula and formulates one alternates. **Results:** The values obtained of C-LDL by Friedewald's formula are in the interval from -15.6 to 189.6, the average of 85.11 and the median of 79 mg/dL, with the alternata formula the values were from 98 to 282, with an average of 174.16 and the median of 169 mg/dL, on having realized an analysis of linear simple regression of C-

DISTINTAS RELACIONES

Cociente COL T / HDL COL “Índice Aterogénico de Castelli”

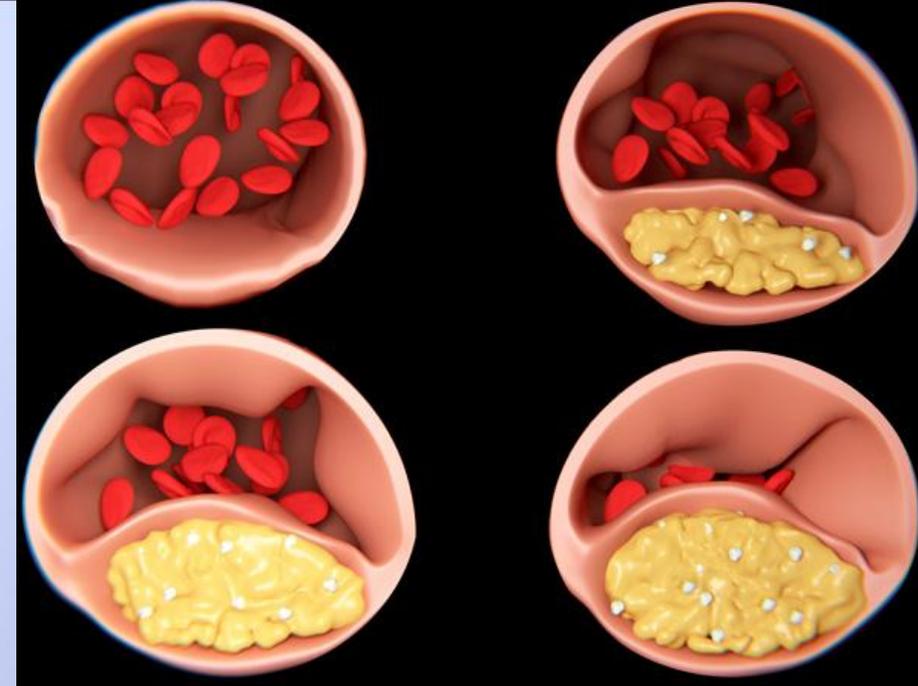
- * Útil en pacientes con TG > 400 mg/dl
- * Valor deseable: < 4.5

Cociente VLDL / TG

- * Estima la calidad de las VLDL
- * Aprox. 0,2 para las VLDL típicas
- * ≥ 0.3 para las VLDL ricas en Colesterol
- * $\leq 0,15$ para las VLDL muy ricas en TG

Cociente Col LDL/ Col HDL

- * Ratio > 5 aumenta considerablemente el riesgo cardiovascular



COLESTEROL NO HDL

- * $\text{Col No HDL} = \text{Col T} - \text{Col HDL}$
- * Indicador del nivel circulante de lipoproteínas aterogénicas (lipoproteínas con Apo B 100)
- * Propuesto como objetivo secundario en el tratamiento de dislipemias por el Consenso de prevención cardiovascular de la Soc. Arg. de Cardiología del 2016 y las Guías ESC/EAS 2016.
- * Valor deseable: Valor de LDL (en cada categoría) + 30



➤ **LIPIDOGRAMA POR ELECTROFORESIS**

➤ **APO A1, APO B**

➤ **Relación Apo B / ApoA1**

➤ **Lipoproteína a (Lp a)**



LIPIDOGRAMA POR ELECTROFORESIS

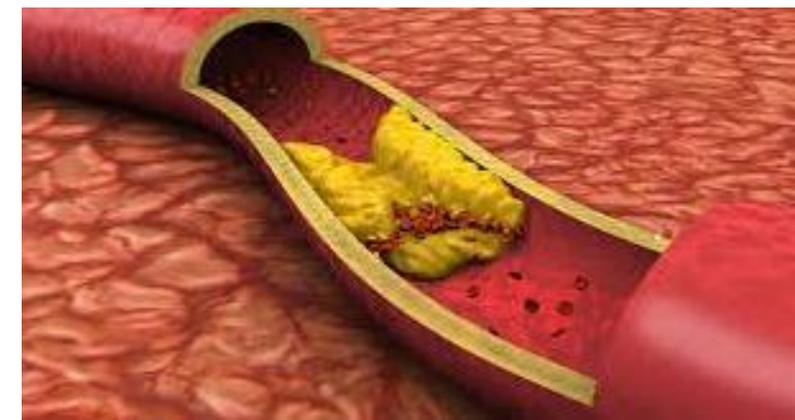
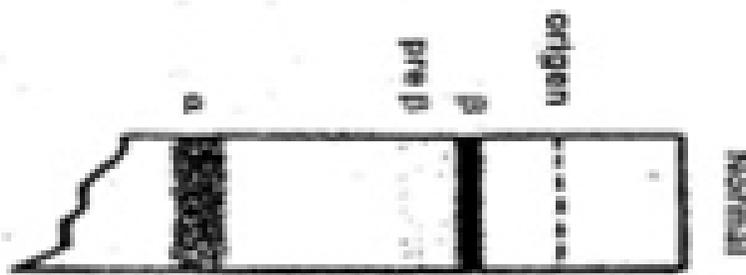
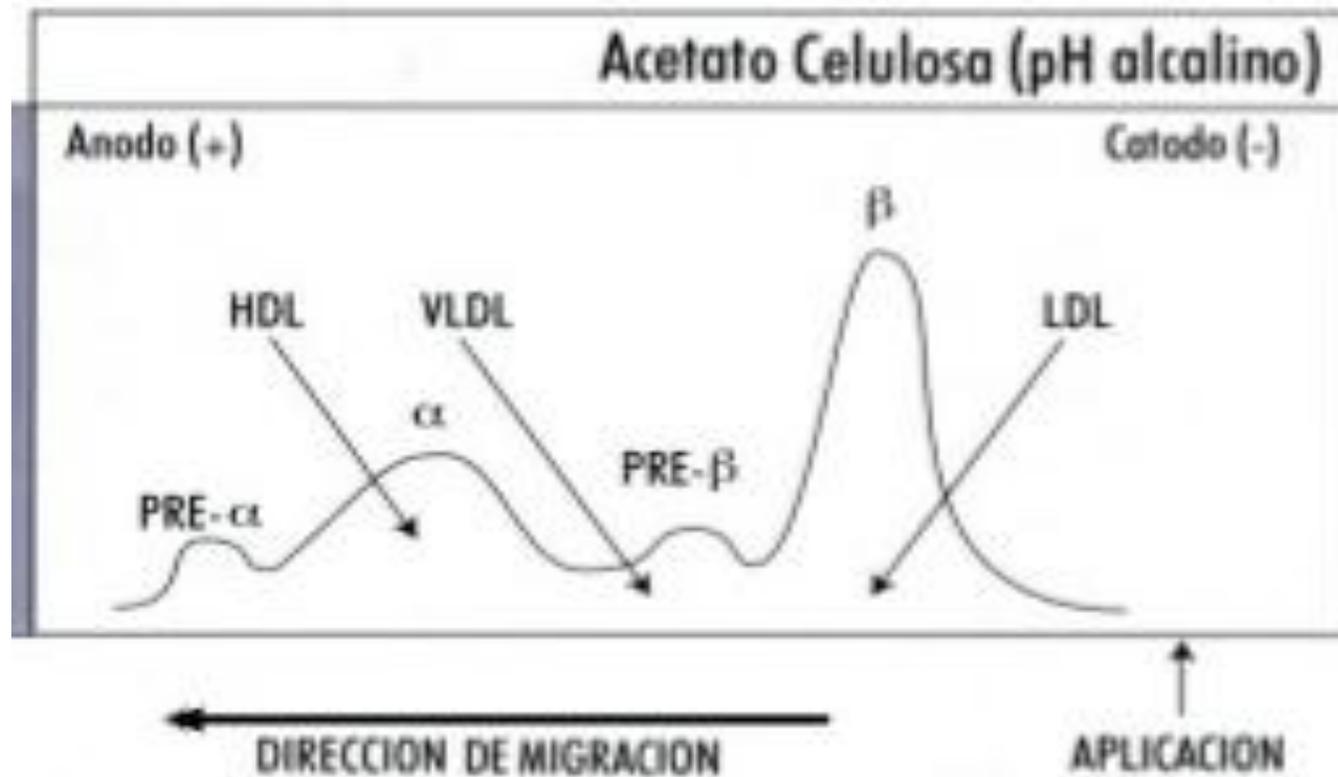
Método electroforético que permite separar, identificar y medir las distintas fracciones lipoproteicas, mediante su tinción con Negro Sudán y su integración densitométrica

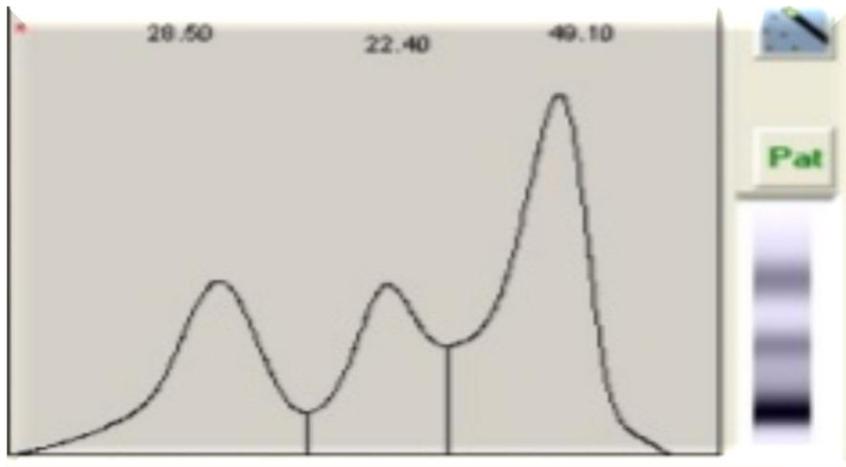
Reservado para sueros hipertg con el objeto de detectar la presencia de QM y sus remanentes y /o aumento de VLDL y sus remanentes. Su evaluación es cualitativa o semicuantitativa.

MUESTRA
 ↓
Suero: < 48hs SÍ
 > 48 hs NO

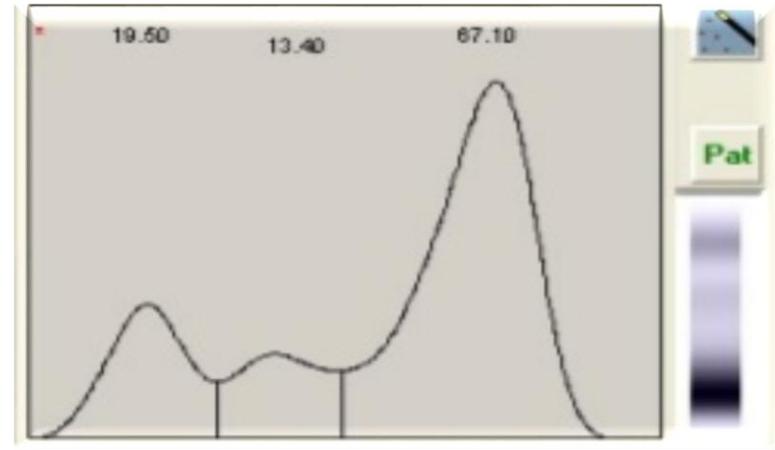
Plasma con heparina: NO
 ↓
+ LPL

Plasma con edta: muestra ideal
 ↓
- LPL

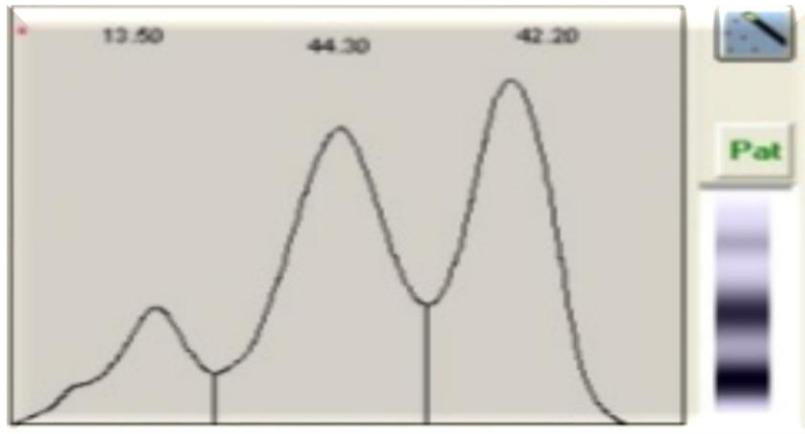




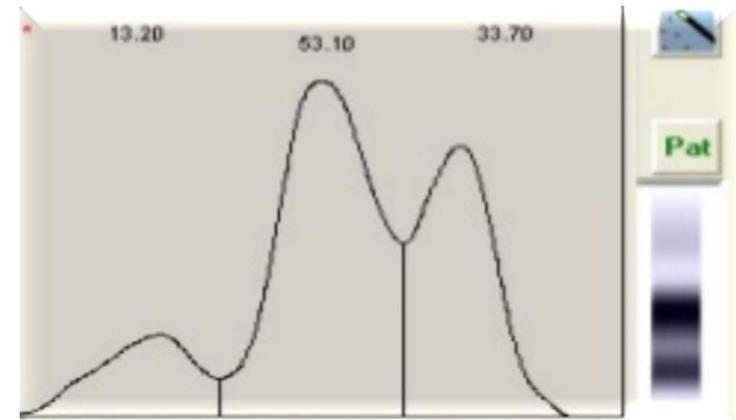
PATRON NORMAL



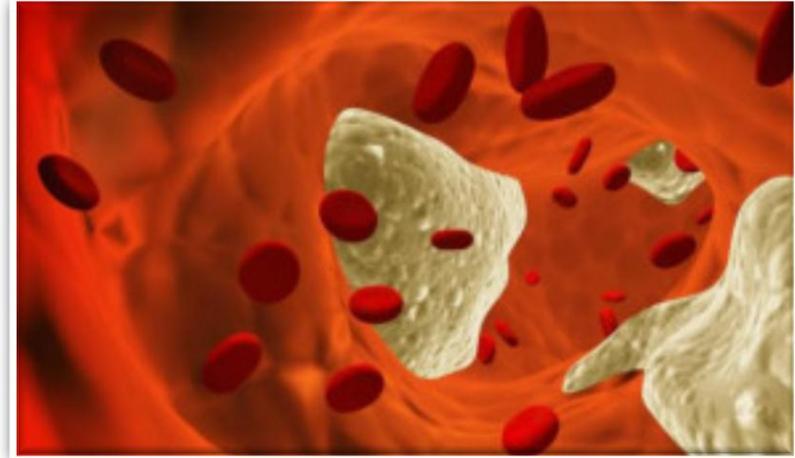
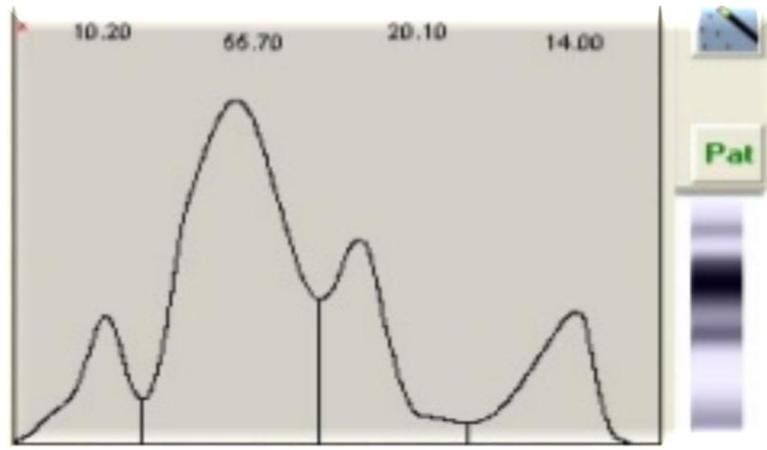
PATRON HIPERBETALIPOPROTEINEMIA (LDL)



PATRON HIPERLIPEMIAS MIXTAS (LDL + VLDL)



PATRON HIPERTG. POR VLDL



PATRON HIPERTG. CON AUMENTO QM

Cálculo de Riesgos Aterogénicos

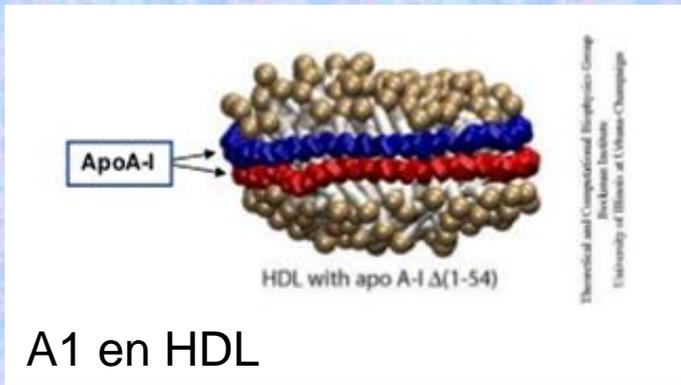
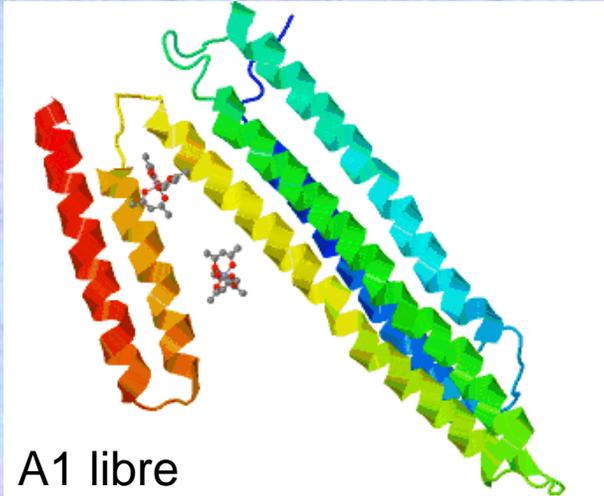


- β → Efecto aterogénico por col: Fracción β
- pre- β → Efecto aterogénico por Tg: Fracción pre- β
- α → Efecto protector: Fracción α

Indice $\frac{\beta}{\alpha}$
< 3.0

Indice $\frac{\text{pre-}\beta}{\alpha}$
< 2.0

APO A1



➔ Principal constituyente proteico de las HDL (75%)

➔ Síntesis hepática e intestinal

➔ Cofactor de la LCAT, interacciona con los transportadores de colesterol ABCA 1 y recep HDL

➔ Su determinación aislada no brinda más información que la determinación de Col HDL

➔ Método utilizado: inmunturbidimétrico

⬆ Ejercicio físico, embarazo, administración de estrógenos (antic. orales), alcohol en cantidades moderadas, hiper- α lipoproteinemia familiar, déficit PTEC

⬇ tabaco, alcohol en grandes cantidades, diabetes, hipotiroidismo, sepsis, colestasis, hipo- α lipoprot. familiar (Enf Tangier)

APO B

➤ Principal componente proteico de todas las partículas aterogénicas (VLDL, IDL, LDL) en relación 1:1

➤ Síntesis hepática

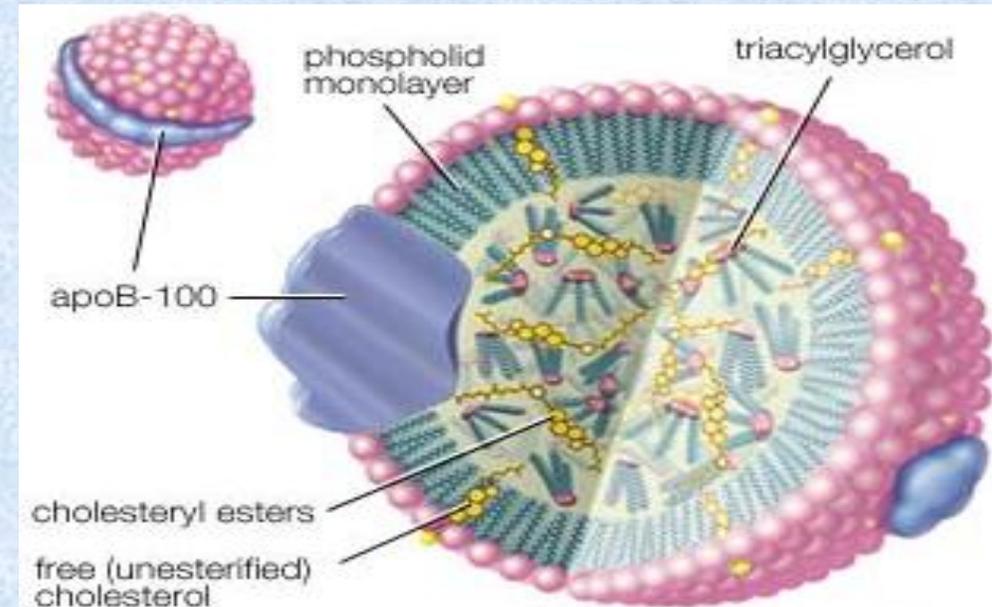
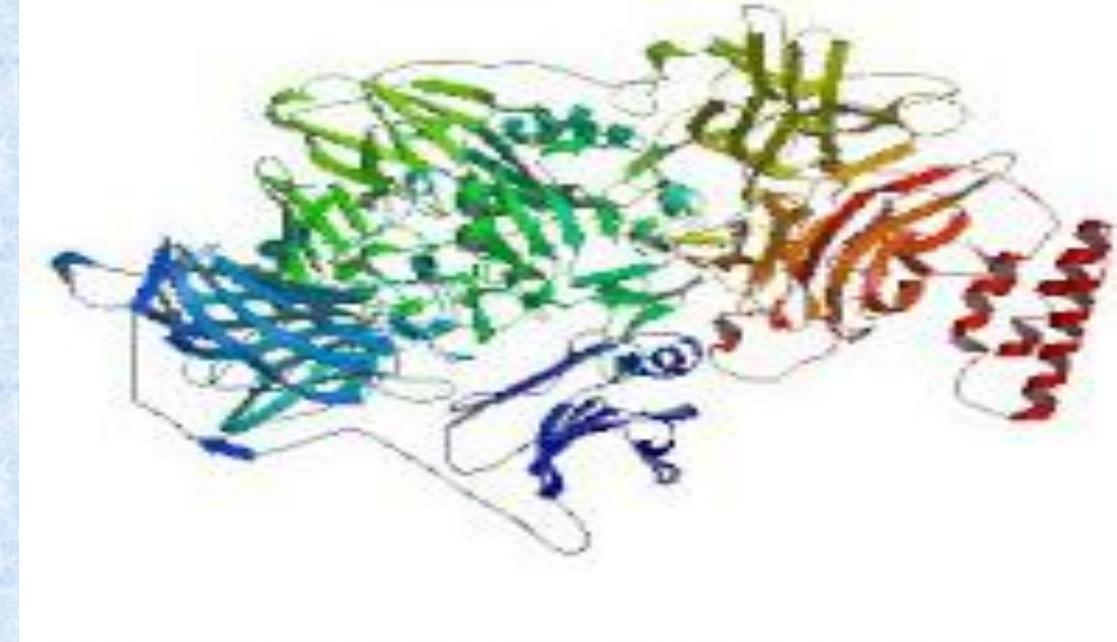
➤ Función estructura y de transporte

➤ Su determinación brinda información sobre el número total de partículas aterogénicas

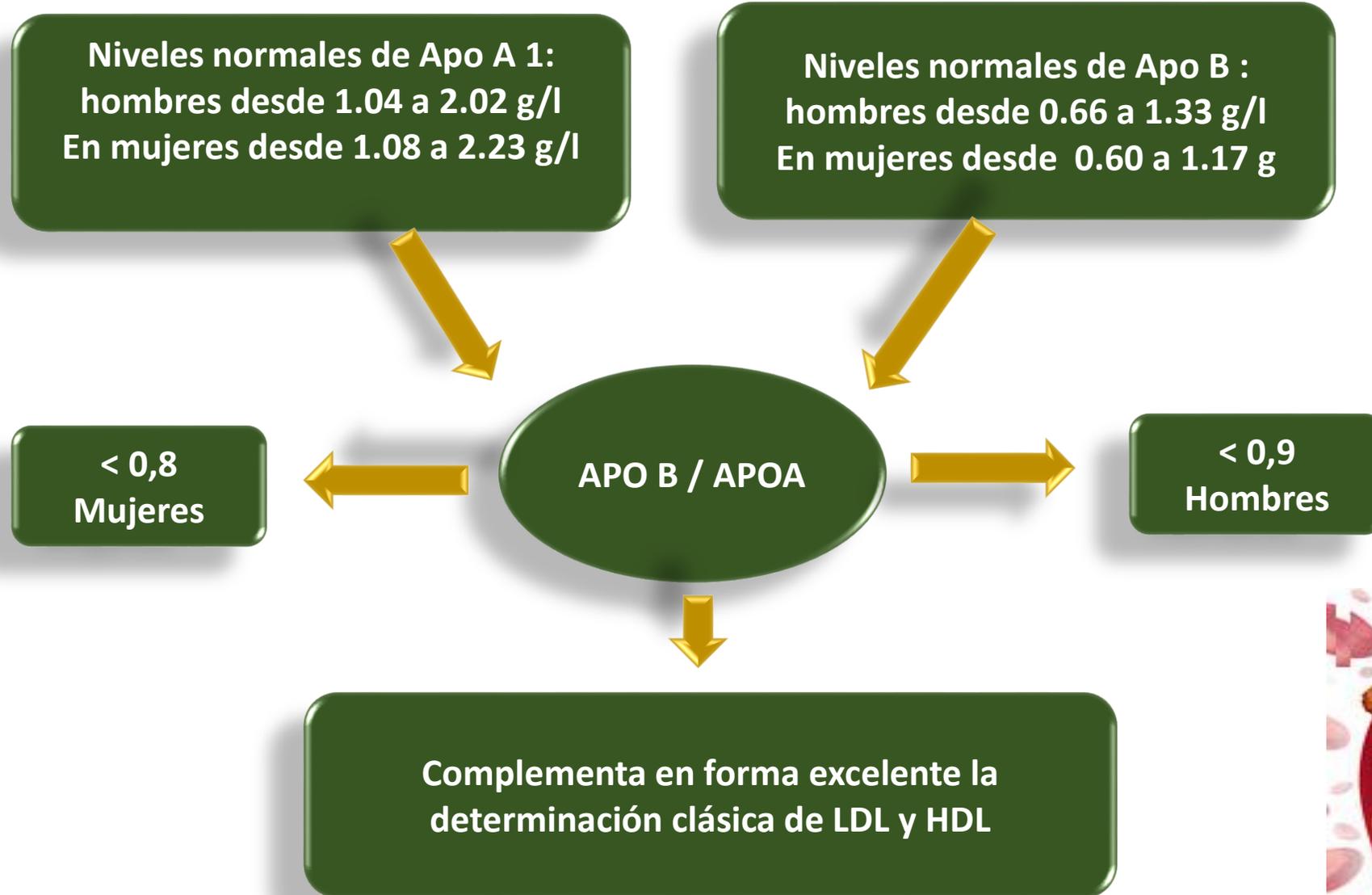
➤ Método utilizado: inmunturbidimétrico

↑ Embarazo, hipercolesterolemia, defecto LDL, DBT, hipotiroidismo, anorexia, colestasis.

↓ Enfermedad hepática, hipertiroidismo, sepsis, estrógenos, anemia, adelgazamiento.



APO A1 y APO B



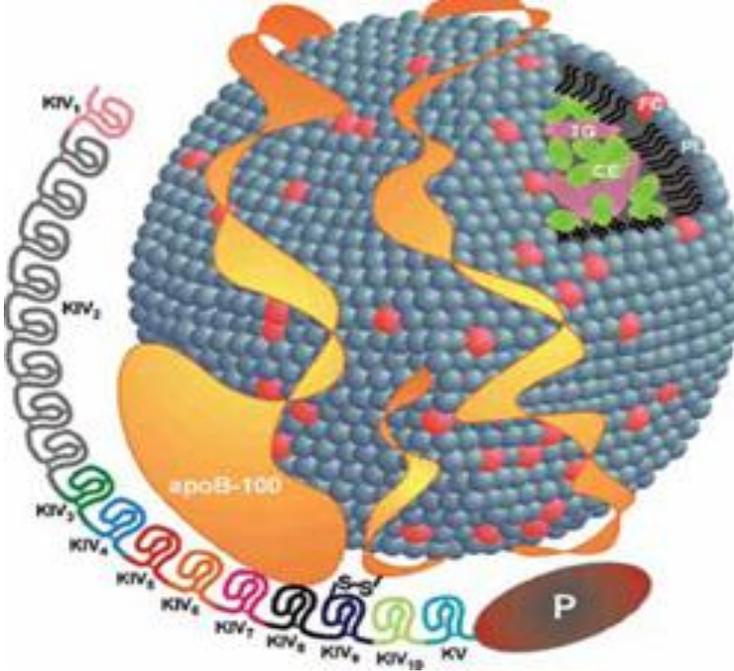
Lipoproteína a (Lp a)

Lipoproteína formada por la asociación de una partícula de LDL y una proteína llamada Apo a

De síntesis hepática, apo (a) presenta gran polimorfismo, su tamaño oscila entre 187 y 662 kD

La apo (a) está codificada por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 6, adyacente al gen responsable del plasminógeno, sus estructuras son altamente homólogas.

Diferentes estudios demostraron que niveles elevados de Lp(a) producen efectos protrombóticos, antifibrinolíticos y aterogénicos.



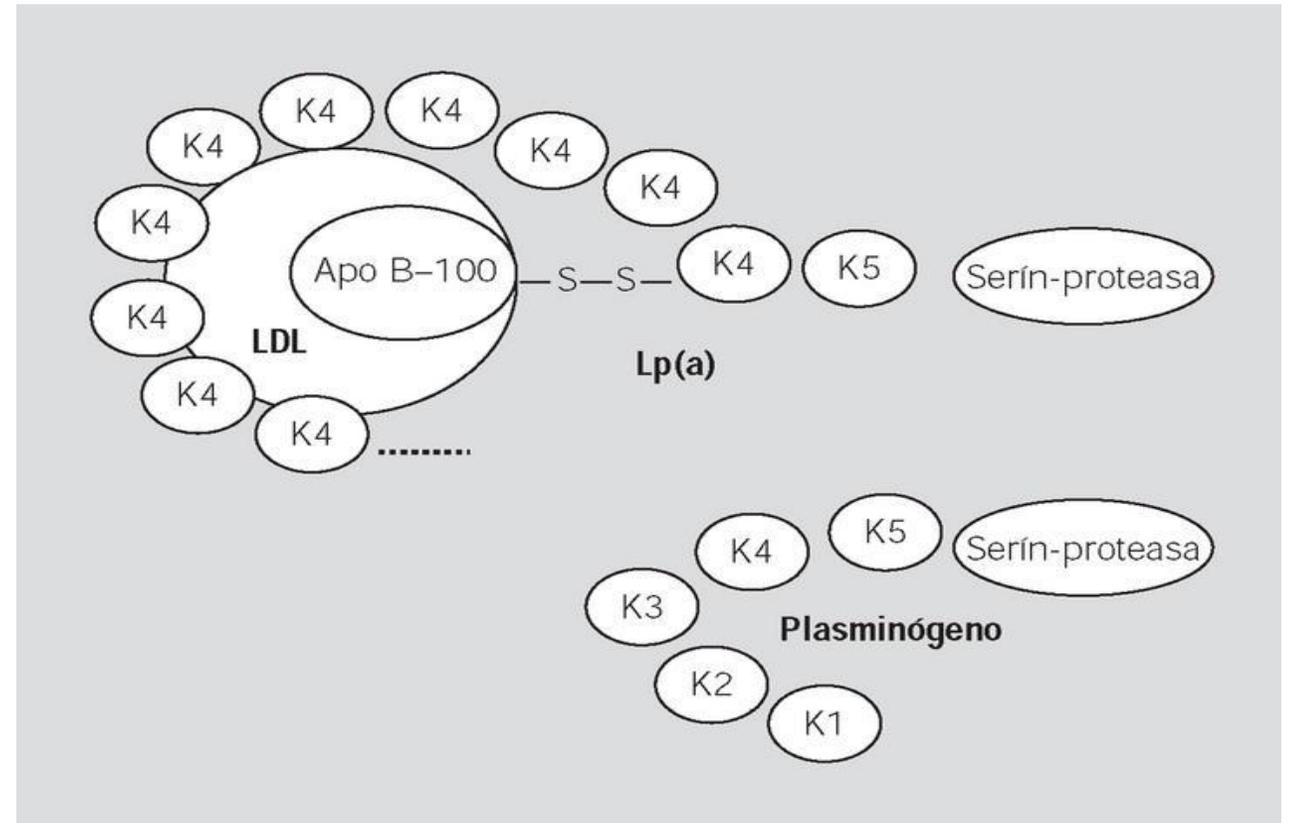
EFFECTO ATEROGÉNICO

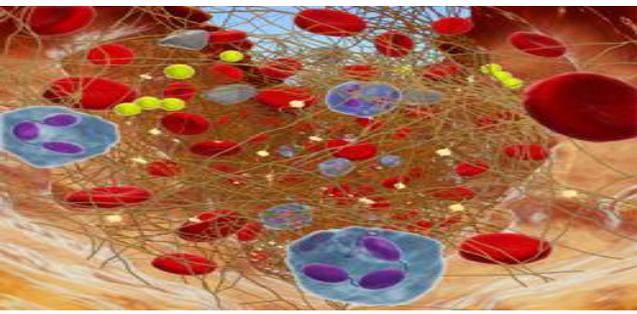
- ✘ Aumenta el reclutamiento de células inflamatorias
- ✘ Se une y transporta fosfolip. oxidados en plasma.
- ✘ Aumenta el depósito directo de partículas de LDL
- ✘ Estimula la proliferación de cél. musc. lisas y aumenta la expresión de prot. de adhesión.

Efecto protrombótico / antifibrinolítico

- ✘ Se une a la fibrina e impide la acción de la plasmina
- ✘ Interfiere con el tPA en la activación del plasminógeno
- ✘ Estimula la síntesis del PAI (inhibidor del activador del plasminógeno)

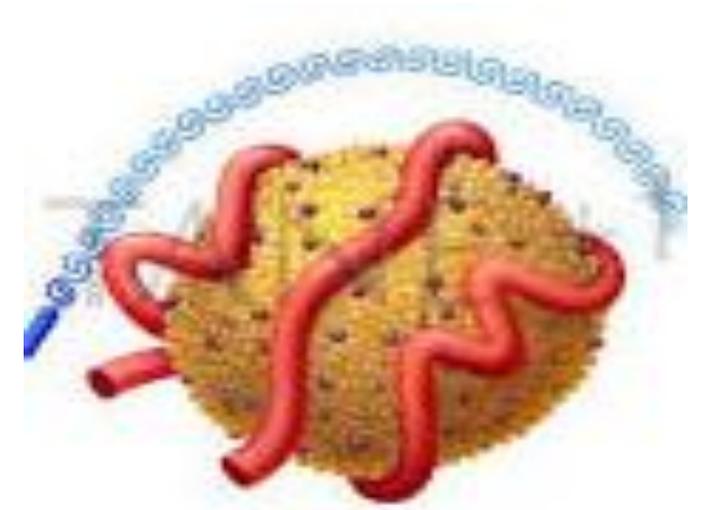
Lipoproteína a (Lp a)





Lipoproteína a (Lp a)

- 🚩 **Método de determinación: inmunoturbidimetría**
- 🚩 **El intervalo de referencia para la Lp(a) es: < 30 mg/dl**
- 🚩 **Recomendado en ptes con riesgo incrementado de ECV, particularmente en aquellos con valores límites de Colesterol LDL o alta Apo B**
- 🚩 **En combinación con una concentración elevada de LDL, el riesgo es casi seis veces mayor.**
- 🚩 **Su concentración depende en un 90% de factores genéticos**



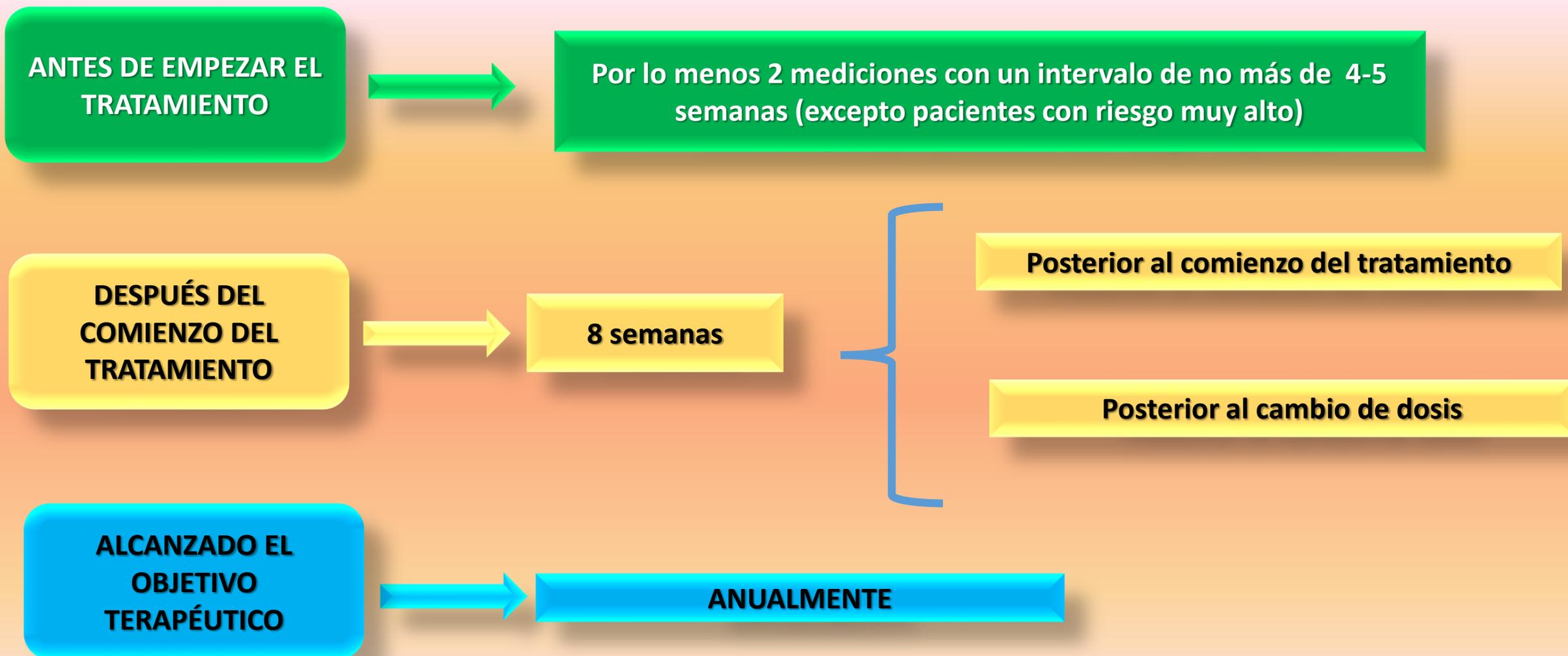
TRATAMIENTO CON ESTATINAS: LABORATORIO BIOQUÍMICO

¿Con que frecuencia monitoreo el Perfil Lipídico?

¿Con que frecuencia realizo monitoreo hepático?

¿Con que frecuencia realizo monitoreo muscular?

MONITOREO DEL PERFIL LIPÍDICO (guías ESC/EAS 2016)



MONITOREO HEPÁTICO (guías ESC/EAS 2016)

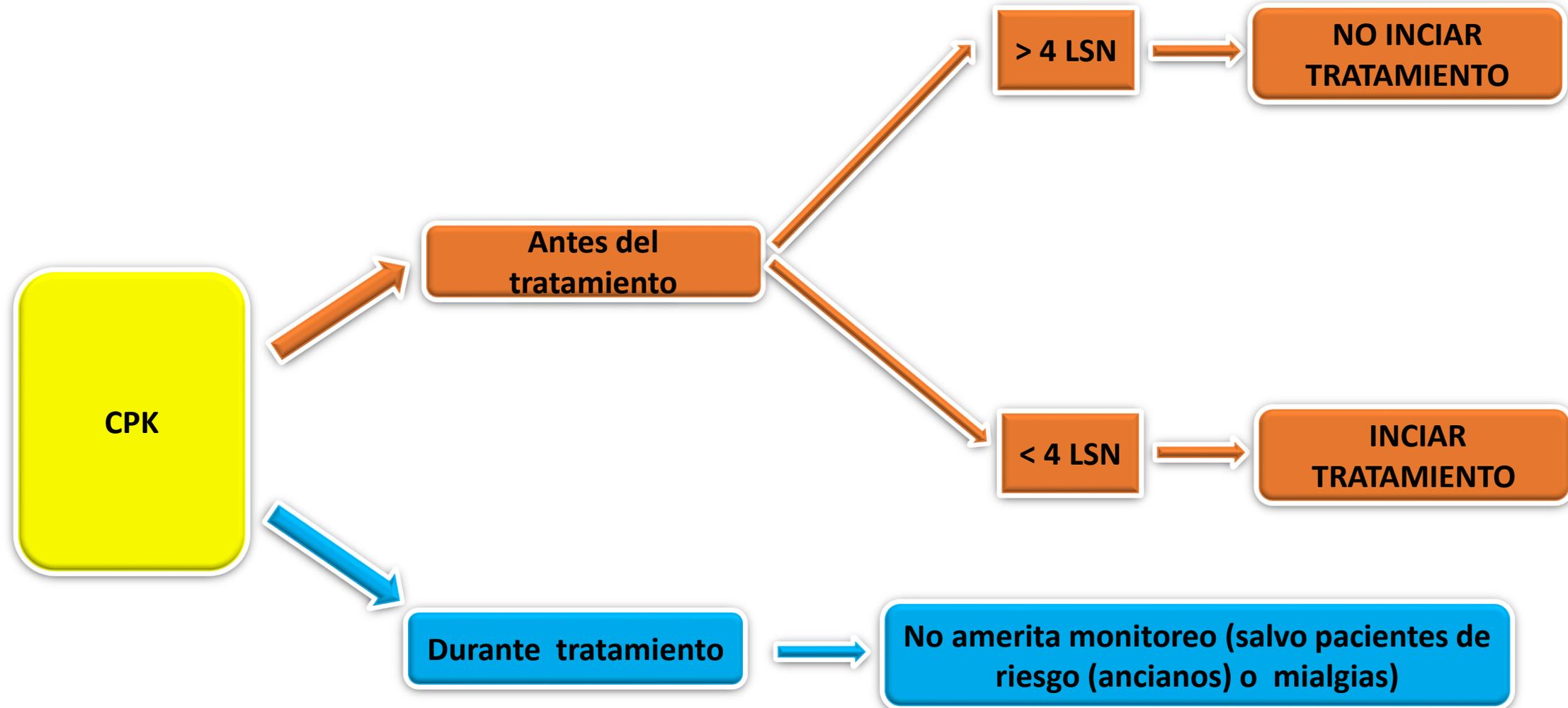


LSN: Límite Superior Normal

Artículo especial / Rev Esp Cardiol.2017;70(2):115.e1-e64



MONITOREO MUSCULAR (guías ESC/EAS 2016)



¿Qué hay que hacer si tiene elevada la CK una persona que recibe fármacos hipolipemiantes?

Reevaluar la indicación del tratamiento con estatinas

Si $\geq 4 \times \text{ULN}$:

- Si $\text{CK} > 10 \times \text{ULN}$: interrumpa el tratamiento, compruebe la función renal y monitorice la CK cada 2 semanas
- Si $\text{CK} < 10 \times \text{ULN}$: si no hay síntomas, continúe el tratamiento hipolipemiante monitorizando la CK
- Si $\text{CK} < 10 \times \text{ULN}$: si hay síntomas, interrumpa el tratamiento con estatinas y monitorice la normalización de CK antes de reintentarlo con una dosis más baja de estatinas
- Considere la posibilidad de una elevación transitoria de CK por otras causas, como el esfuerzo
- Considere una posible miopatía si la CK permanece elevada
- Considere un tratamiento combinado o un fármaco alternativo

Si $< 4 \times \text{ULN}$:

- Si no hay síntomas musculares, continúe el tratamiento con estatinas (se debe alertar al paciente de la importancia de informar sobre posibles síntomas; determinar la CK)
- Si hay síntomas musculares, monitorice los síntomas y la CK regularmente
- Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con estatinas y revalúe los síntomas a las 6 semanas; revalúe la indicación de tratamiento con estatinas
- Considere reintroducir el tratamiento con la misma estatina u otra
- Considere dosis bajas de estatina, tratamiento en días alternos o 1-2 veces por semana o terapia combinada

¡¡ Gracias!!



hbrescia@cibic.com.ar

