



# Metabolismo

DE LAS LIPOPROTEINAS Y EVALU DE  
RIESGO VASCULAR

# Metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas

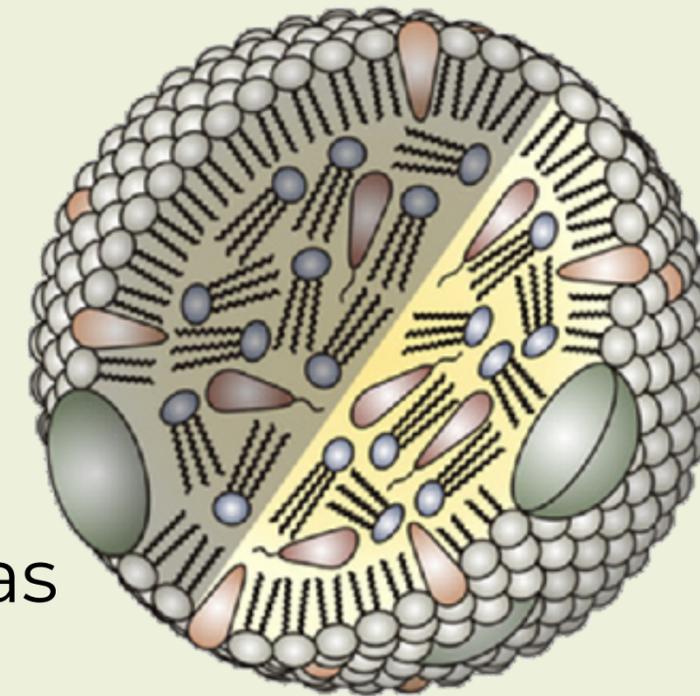
Las lipoproteínas son ensamblajes macromoleculares que contienen lípidos y proteínas

Componentes lípidos:

- Colesterol libre y estratificado
- Triglicéridos
- fosfolípidos

Componentes De proteína:

- Conocidos como apolipoproteínas
- dan estabilidad estructural



ENVOLTURA POLAR

• Colesterol

• Fosfolípidos

• Apolipoproteínas

NÚCLEO APOLAR

• Ésteres de colesterol

• Triacilglicéridos

# QUILOMICRONES

- Los quilomicrones son sintetizados a partir de los ácidos grasos de los triglicéridos de la dieta y el colesterol absorbido por células epiteliales del intestino delgado.
- Los quilomicrones son las lipoproteínas plasmáticas más grandes y de densidad más baja.
- La absorción intestinal del colesterol está mediada por NPC1L1, que parece ser el blanco de ezetimiba, un inhibidor de la absorción del colesterol.
- Después de ser sintetizados en el retículo endoplasmático, los triglicéridos son transferidos por MTP al sitio donde la recién sintetizada apo B-48 está disponible para formar los quilomicrones.
- El colesterol contenido en la dieta es esterificado por ACAT-2.



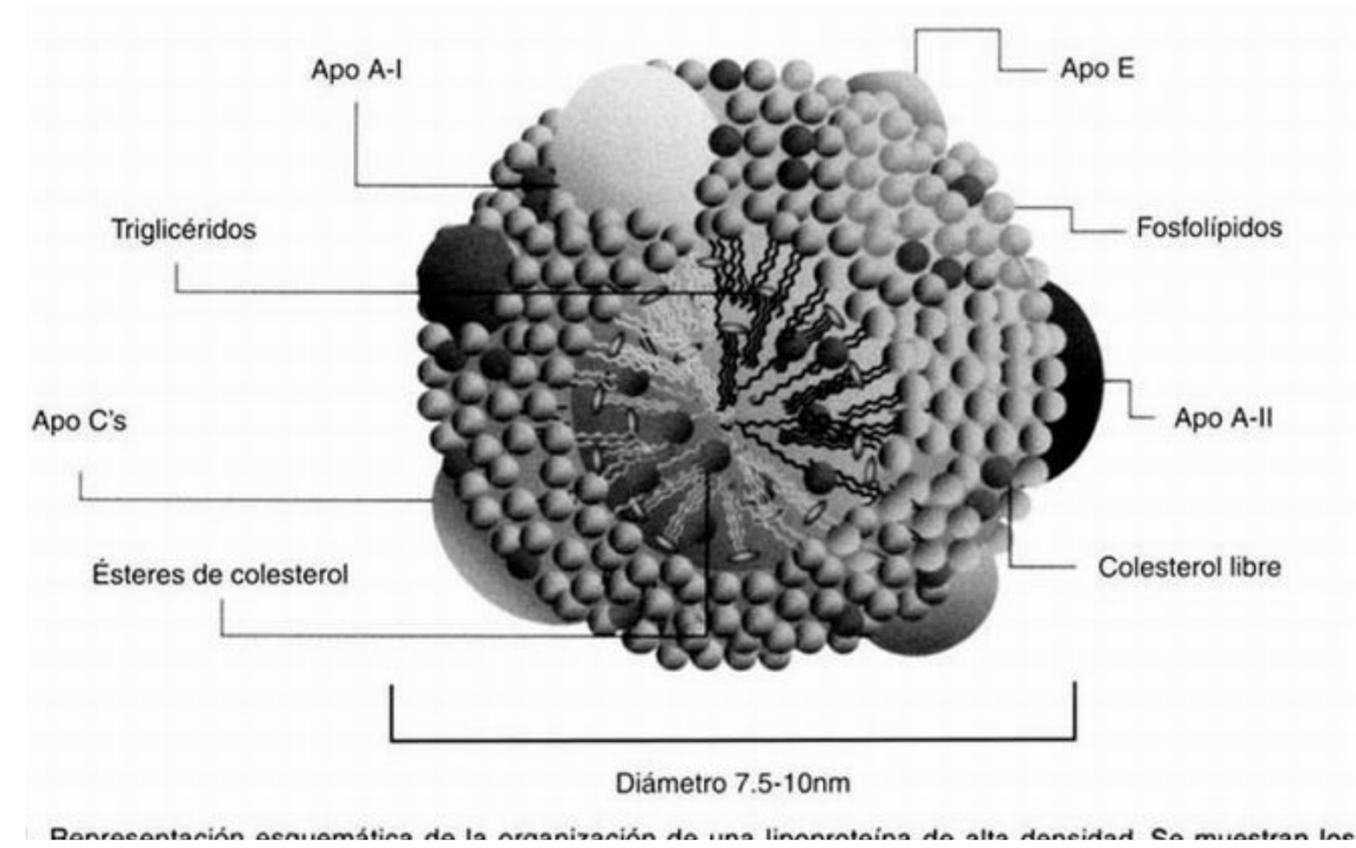
# REMANENTES DE QUILOMICRONES

- Con posterioridad a la eliminación mediada por LPL de la mayor parte de los triglicéridos de la dieta, los remanentes de quilomicrones, conjuntamente con todo el colesterol de la dieta, se desprenden de la superficie capilar y en unos pocos minutos son eliminados de la circulación por el hígado primeramente, los remanentes son secuestrados por la interacción de la apo E con los proteoglucanos de sulfato de heparán en la superficie de los hepatocitos y son procesados por la HL, reduciendo aún más el contenido remanente de triglicéridos. Luego, la apo E media la captación de los remanentes al interactuar con el receptor hepático de LDL o la LRP.



# LIPOPROTEINAS DE DENSIDAD ALTA

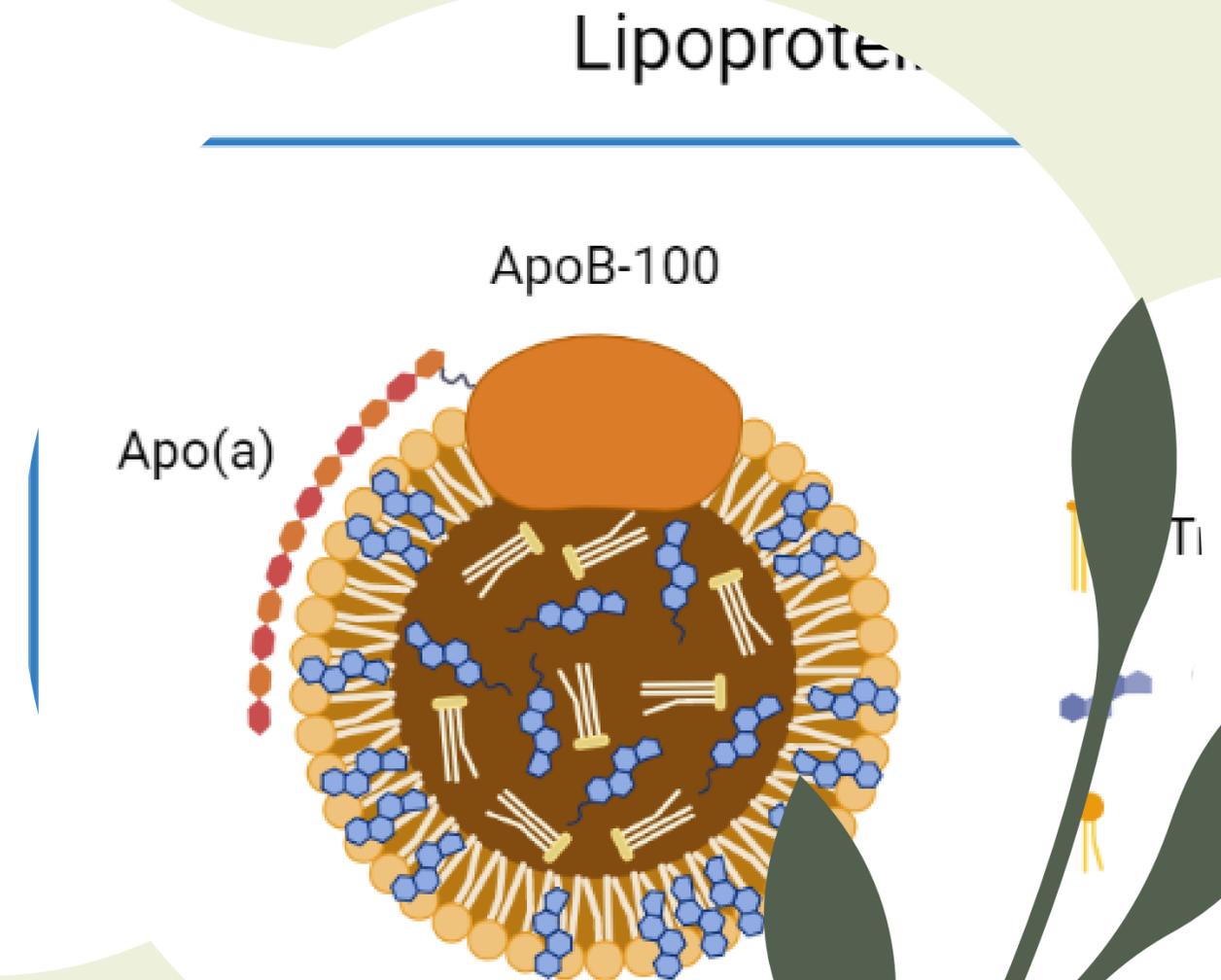
- Las HDL son lipoproteínas protectoras que disminuyen el riesgo de CHD y por tanto, es deseable contar con niveles altos de HDL.
- La apo A I es la principal apoproteína HDL y su concentración plasmática constituye un pronosticador inverso del riesgo de enfermedad coronaria tan poderoso que el nivel de HDL-C. La síntesis de la apo A I es necesaria para la producción normal de HDL.
- El transportador de membrana ABCA1 facilita la transferencia de colesterol libre desde las células a la HDL. Una vez que el colesterol libre es adquirido por la pre-B<sub>1</sub> HDL.
- El triglicérido transferido a la HDL es hidrolizado en el hígado por la
- HL, este proceso regenera partículas de HDL más pequeñas y esféricas que recirculan y obtienen más colesterol libre de los tejidos que contienen exceso de colesterol libre



# Lipoproteína (a)

Esta compuesta por una partícula de LDL que contiene una segunda apoproteína, apo(a), además de la apo B-100.

- Es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares.
- la Lp(a) puede bloquear las arterias (aumentar la placa de ateroma).



Principales factores convencionales de riesgo:

- LDL-C elevada
- HDL-C reducida
- Hábito de tabaquismo
- Hipertensión
- Diabetes mellitus tipo 2
- Envejecimiento
- Antecedentes familiares



## PREVENCIÓN PRIMARIA

El manejo de los factores de riesgo para prevenir la ocurrencia del primer episodio de ASCVD.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

Pacientes que han tenido un episodio previos ASCVD ( infarto agudo al miocardio, derrame o revascularizacion ) y cuyo factores de riesgo debes ser tratados de forma agresiva.



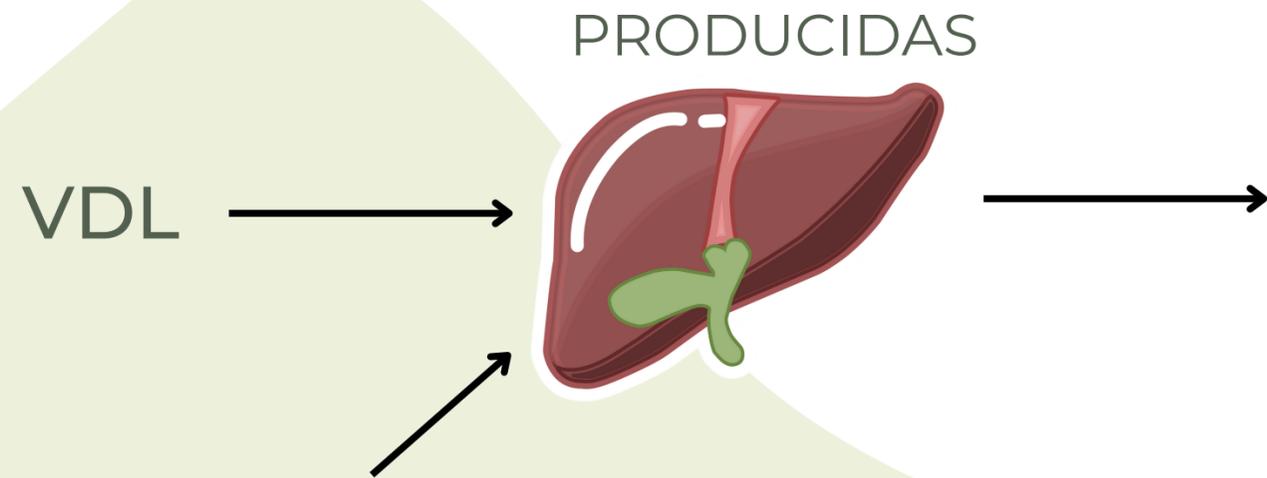
# Mecanismos de acción

Estatinas: reducción LDL través de una región similar al ácido mevalónico que inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa.

Las estatinas inhiben un paso temprano y limitante de la biosíntesis del colesterol.



# Lipoproteínas de muy baja densidad



CUANDO LA PRODUCCIÓN DE TRIGLICÉRIDOS ES ESTIMULADA POR UN INCREMENTO DEL FLUJO DE ÁCIDOS GRASOS LIBRES O POR UN AUMENTO DE SÍNTESIS DE NOVO DE ACIDOS GRASOS POR EL HIGADO

LAS APO B-100, APO E Y APO C-I, C-II Y C-III SON SINTETIZADAS CONSTITUTIVAMENTE POR EL HÍGADO E INCORPORADAS A LAS VLDL

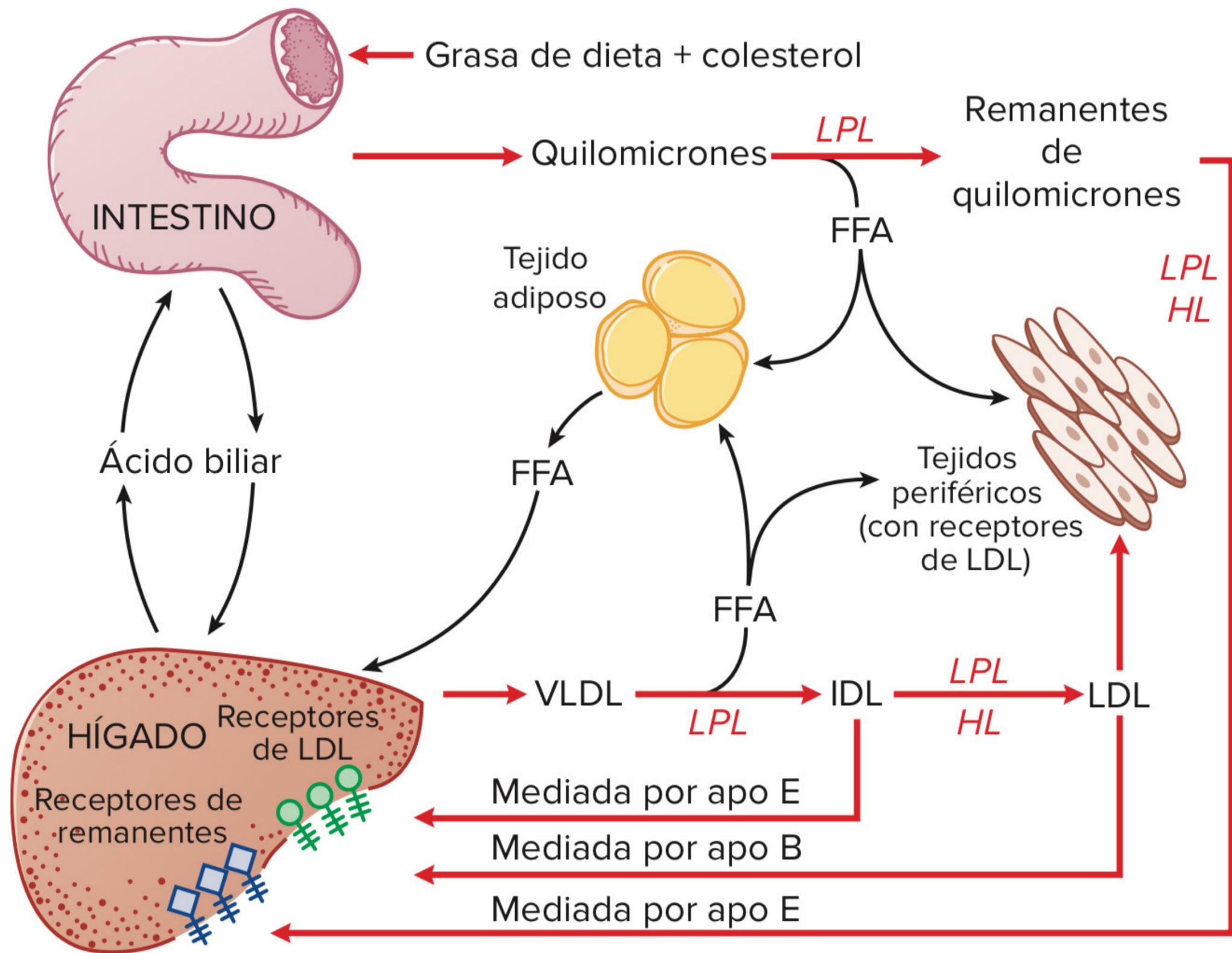
LOS TRIGLICERIDOS SON SINTETIZADOS EN EL



APO-B 100 RECIÉN SINTETIZADA PARA FORMAR

VLDL





PEQUEÑAS CANTIDADES DE APO E Y APOPROTEÍNAS C SON INCORPORADAS A LAS PARTÍCULAS EMERGENTES EN EL HÍGADO ANTES DE QUE SE PRODUZCA LA SECRECIÓN, PERO EL GRUESO DE ESTAS APOPROTEÍNAS SE OBTIENE DE LA HDL



VLDL PLASMÁTICA ES CATABOLIZADA POR LA LPL

IDL

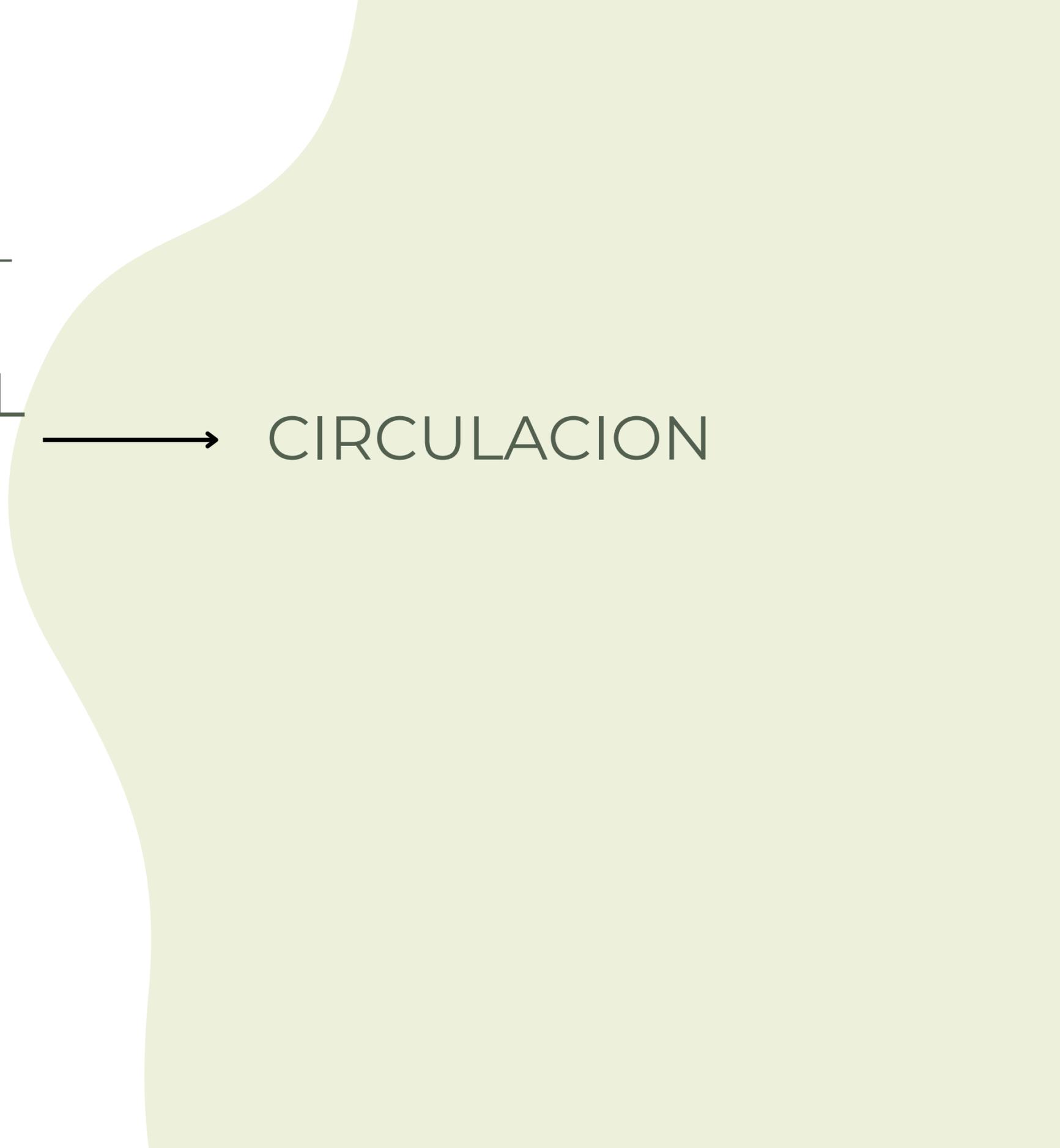


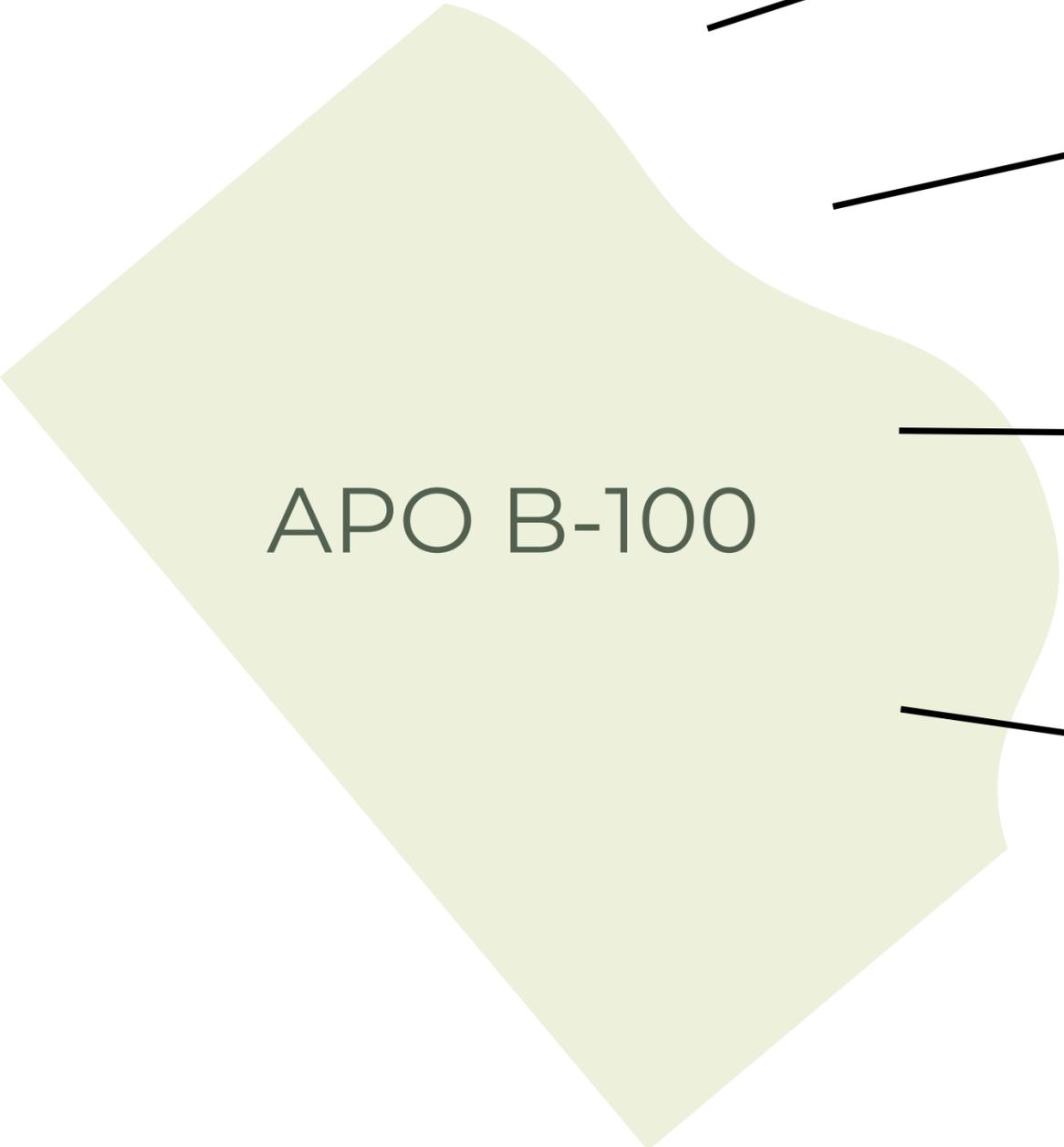
LIBERADOS DEL  
ENDOTELIO



CIRCULACION

(SE DAN EN EL  
FINAL DE LA  
HIDROLISIS Y SON  
EL RESTO DE LAS  
VLDL)





APO B-100

CONTIENE VDL E IDL EN  
PEQUEÑAS CANTIDADES

POSEE UNA  $T_{1/2}$  INFERIOR A  
30 MIN

TIENE DOS DESTINOS  
DOS DESTINOS  
POTENCIALES

ALREDEDOR DE 40–60% ES  
ELIMINADA DEL PLASMA  
POR EL HÍGADO

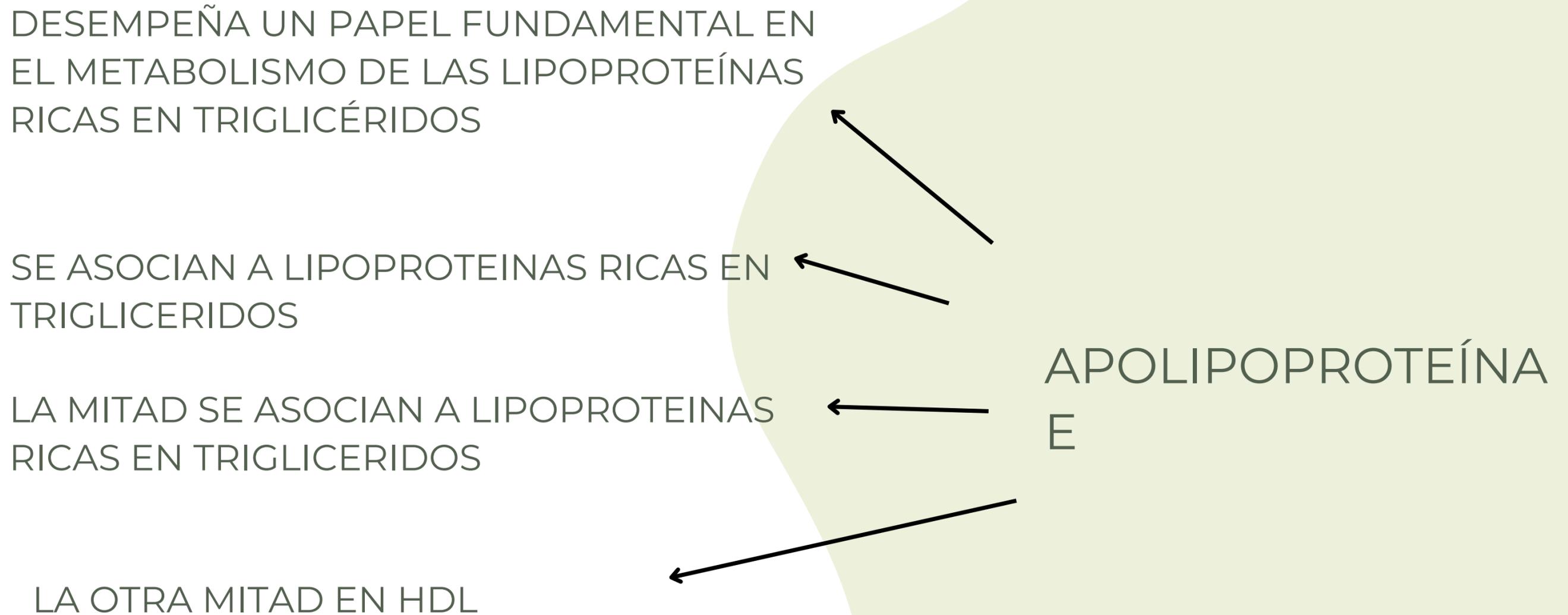
DESEMPEÑA UN PAPEL FUNDAMENTAL EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS

SE ASOCIAN A LIPOPROTEINAS RICAS EN TRIGLICERIDOS

LA MITAD SE ASOCIAN A LIPOPROTEINAS RICAS EN TRIGLICERIDOS

LA OTRA MITAD EN HDL

APOLIPOPROTEÍNA  
E



# Lipoproteínas de baja densidad

TODAS LAS LDL SE DERIVAN DE LAS VDL

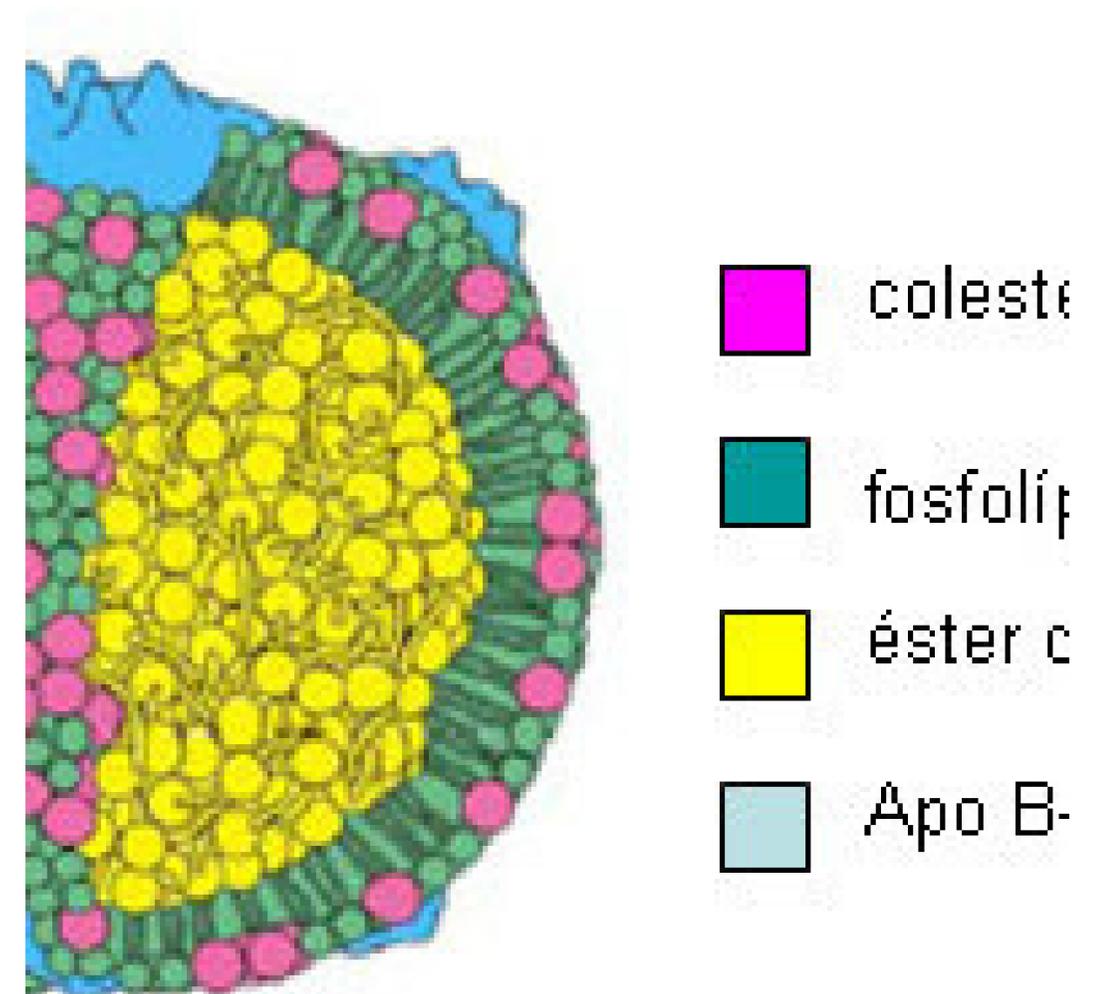
TIENEN UNA  $T_{1/2}$  DE 1.5–2 DÍAS.

LDL

LAS DOS TERCERAS PARTES DEL COLESTEROL PLASMÁTICO SE ENCUNETRAN ACA

CAUSA MÁS FRECUENTE DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA DOMINANTE INVOLUCRA LAS MUTACIONES DEL GEN RECEPTOR DE LDL

LOS RECEPTORES DE LDL DEFECTUOSOS O AUSENTES ORIGINAN NIVELES ALTOS DE LDL PLASMÁTICO Y FH.



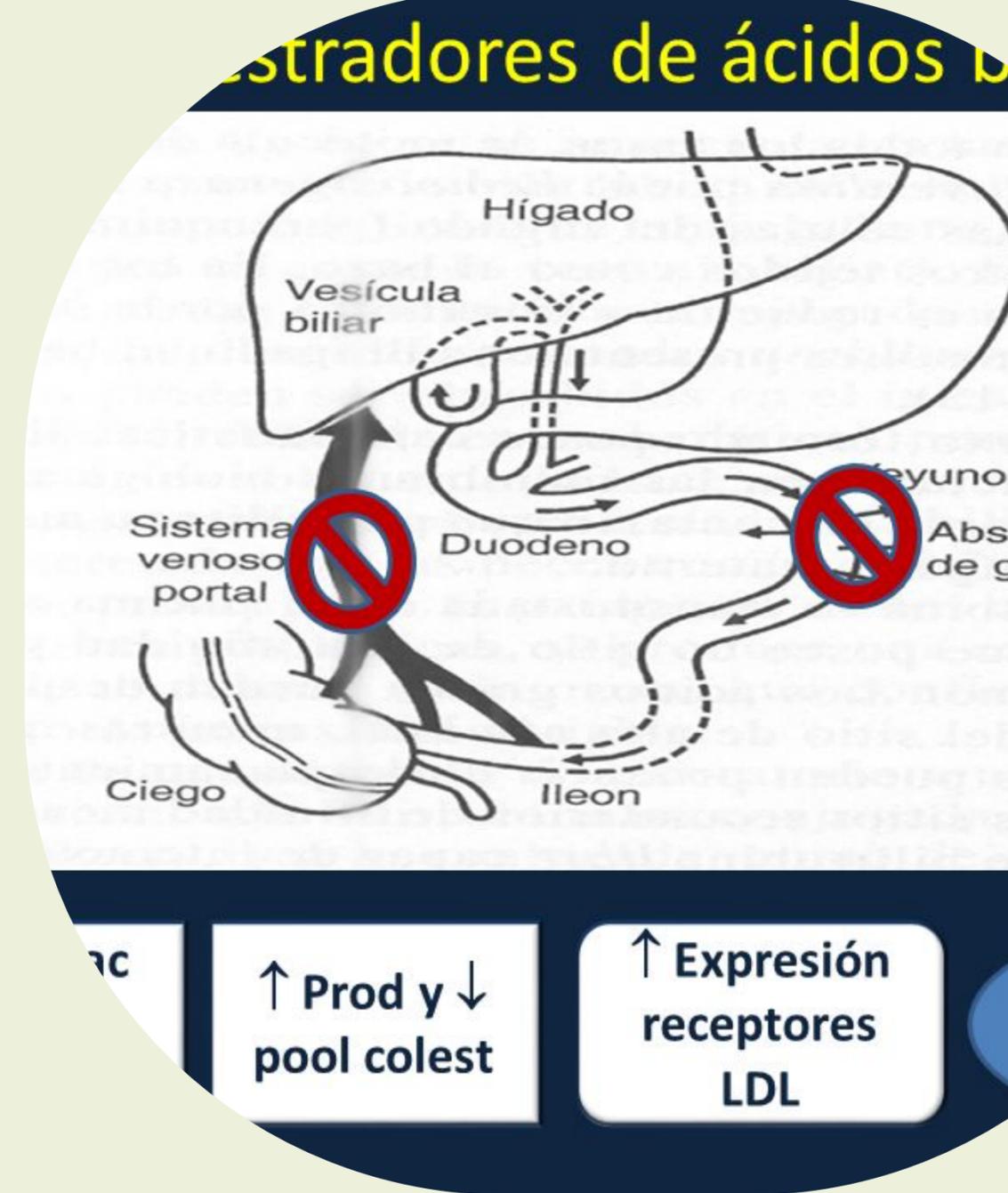
TRATAMIENTO DE HOFH, QUE ESTÁ ASOCIADO CON LA ASCVD ACELERADA Y MUERTE PREMATURA A LA EDAD DE 30 AÑOS O ANTES, SE REALIZA INHIBIENDO LA SÍNTESIS DE LA APO B-100 CON MIPOMERSEN, ASÍ COMO TAMBIÉN INHIBIENDO LA SÍNTESIS DEL COLESTEROL CON LAS ESTATINAS.

# SECUENTRADORES DEL ACIDO BILIAR

*COLESTIRAMINA, COLESTIPOL Y COLESEVELAM*

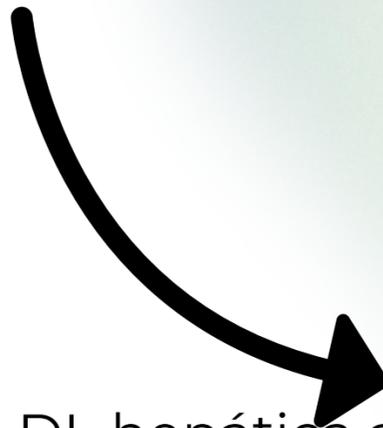
La colestiramina y el colestipol, secuestradores del ácido biliar, están entre los fármacos hipolipidémicos más antiguos y, probablemente, sean los más seguros de estas resinas en pacientes entre 11-20 años de edad.

**Mecanismo de acción.** Los secuestradores de ácido biliar tienen cargas positivas altas y se fusionan con los ácidos biliares de carga negativa.



Dado que normalmente más de 95% de los ácidos biliares son reabsorbidos, la interrupción de este proceso merma el contenido de ácidos biliares y se incrementa la síntesis de ácido biliar hepático.

Como resultado de esto, se reduce el contenido de colesterol hepático, estimulándose la producción de receptores de LDL, efecto similar al de las estatinas.



El incremento de los receptores de LDL hepática aumenta la eliminación de LDL y reduce los niveles de LDL-C, pero este efecto es compensado parcialmente por el fortalecimiento de la síntesis de colesterol provocado por el reajuste de la HMG-CoA reductasa.

La inhibición de la actividad de la reductasa por una estatina aumenta considerablemente la eficacia de las resinas.

# INHIBIDOR DE LA SINTESIS DE ALPOLIPROTEINAS B-100

MIPOMERSEN ES EL PRIMER INHIBIDOR OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO DE LA SINTESIS DE APO B-100. SE UNE AL MRNA DE APO B:100

LA DOSIS RECOMENDADA ES DE 1 ML. DE UNA SOLUCIÓN DE 200 MY/ ML, INYECTADA SUBCUTÁNEAMENTE UNA VEZ A LA SEMANA.

LA REDUCCIÓN MÁXIMA DE LDL SE PRODUCE DESPUÉS DE 6 MESES DE TRATAMIENTO.



MIPOMERSEN FUE APROBADO EN 2013 POR LA FDA COMO SUPLEMENTO DE LAS MEDICACIONES REDUCTORAS DE LOS LÍPIDOS Y LA DIETA EN PACIENTES CON HOFH.

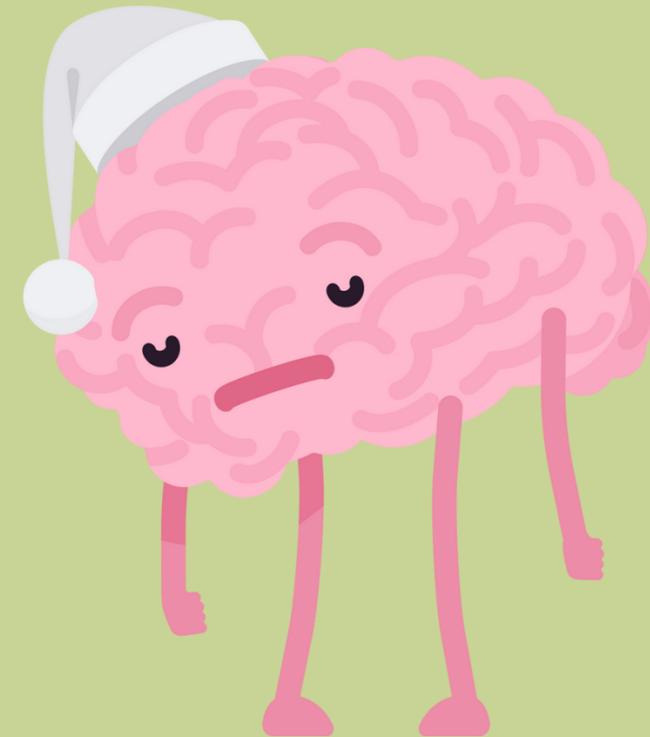
# REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

FRECUENTES (80%)

ERITEMA, DOLOR, ESCOZOR Y HEMATOMA.

SON SÍNTOMAS PARECIDOS A LA GRIPE (30%), FATIGA Y CEFALEA (15%).

EN LAS ENZIMAS HEPÁTICAS DE MÁS DE TRES  
VECES POR ENCIMA DEL LÍMITE SUPERIOR  
NORMAL, EN UN 10-15% DE LOS PACIENTES,



*Muchas gracias*

