



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Lipoproteína X en La Colestasis: Su Papel en el Desarrollo de Dislipemia

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2025

Autor: Youssef Echaouri

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: María Teresa López Garrigós

Índice

1. Introducción
 - 1.1. Definición de colestasis
 - 1.2. Clasificación de la colestasis
 - 1.3. Impacto de la colestasis en el metabolismo lipídico
 - 1.4. Formación y función de la Lipoproteína X (LpX)
 - 1.5. Importancia de investigar la LpX
2. Objetivos
3. Material y método
 - 3.1. Diseño del estudio
 - 3.2. Estrategia de búsqueda
 - 3.3. Criterios de selección
 - 3.4. Análisis de la información
 - 3.5. Consideraciones éticas
4. Resultados
 - 4.1. Análisis de los resultados
 - 4.2. Exposición de los resultados
 - 4.2.1. Características de la Lpx
 - 4.2.2. LpX y colestasis
 - 4.2.3. Relación entre la LpX y la dislipemia
 - 4.2.4. Potencial diagnóstico de la LpX en colestasis.
 - 4.2.5. Evaluación de estrategias terapéuticas para reducir la LpX
5. Discusión
 - 5.1. Importancia de la LpX en la colestasis
 - 5.2. Comparación con estudios previos
 - 5.3. Mecanismos fisiopatológicos de la LpX en la colestasis
 - 5.4. Limitaciones de los tratamientos actuales
 - 5.5. Perspectivas futuras y áreas potenciales de investigación
6. Conclusión
7. Líneas futuras de investigación
8. Referencias

Resumen

Introducción: La lipoproteína X (LpX) es una partícula lipídica anómala que se acumula en el plasma de pacientes con colestasis, una condición que interrumpe el flujo biliar y provoca la acumulación de lípidos en el hígado y la sangre. Esta acumulación contribuye a una dislipemia resistente al tratamiento, afectando negativamente al perfil lipídico de los pacientes.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre el papel de la LpX en la colestasis, enfocándose en su formación, impacto lipídico, relevancia diagnóstica y estrategias terapéuticas para su reducción.

Métodos: Revisión de artículos publicados desde el año 2000 en PubMed, Embase y Scielo, utilizando términos MeSH y operadores booleanos para identificar estudios sobre la LpX en colestasis.

Resultados y discusión: De 280 artículos recuperados, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 14 artículos que reportan casos de colestasis con aumento de LpX. Los resultados muestran que la LpX contribuye a niveles elevados de colesterol libre y fosfolípidos en pacientes con colestasis. Las estrategias terapéuticas incluyen ácido ursodesoxicólico, ácido obeticolico y plasmaféresis. La LpX también se propone como un marcador diagnóstico para evaluar la severidad de la colestasis.

Conclusión: La LpX tiene un papel crucial en la colestasis, tanto como marcador diagnóstico como factor agravante de la hipercolesterolemia. Es necesario explorar nuevas estrategias para su reducción y mejorar el manejo de los pacientes colestásicos.

Palabras clave: Lipoproteína X, colestasis, dislipemia, tratamiento, diagnóstico, hipercolesterolemia.

ABSTRACT

Introduction: Lipoprotein X (LpX) is an abnormal lipid particle that accumulates in the plasma of patients with cholestasis, a condition characterized by impaired bile flow, leading to lipid buildup in the liver and bloodstream. This accumulation contributes to dyslipidemia resistant to treatment, negatively affecting patients' lipid profiles.

Objective: The main objective of this final degree project is to conduct a literature review on the role of LpX in cholestasis, focusing on its formation, lipid impact, diagnostic relevance, and therapeutic strategies for its reduction.

Methods: Narrative/bibliographic review of articles published since 2000, retrieved from PubMed, Embase, and Scielo databases, using MeSH terms and Boolean operators to identify studies on LpX in cholestasis.

Results and discussion: From 280 articles retrieved, after applying inclusion and exclusion criteria, 14 articles were selected that report cases of cholestasis with increased LpX. The results show that LpX contributes to elevated levels of free cholesterol and phospholipids in patients with cholestasis. Therapeutic strategies include ursodeoxycholic acid, obeticholic acid, and plasmapheresis. LpX is also proposed as a diagnostic marker to assess the severity of cholestasis.

Conclusion: LpX plays a crucial role in cholestasis, acting both as a diagnostic marker and as a factor exacerbating hypercholesterolemia. Further research is needed to explore new strategies for LpX reduction and improve clinical management of cholestatic patients.

Keywords: Lipoprotein X, cholestasis, dyslipidemia, treatment, diagnosis, hypercholesterolemia.

1. Introducción

1.1. Definición de colestasis

La colestasis es una alteración en el flujo de bilis desde el hígado hacia el intestino (Figura 1), provocando una acumulación de ácidos biliares, colesterol y otros compuestos tanto en el hígado como en la sangre. Este fenómeno se relaciona con diversas enfermedades hepáticas y puede, de no tratarse, derivar en daño crónico como la fibrosis hepática (1, 2).

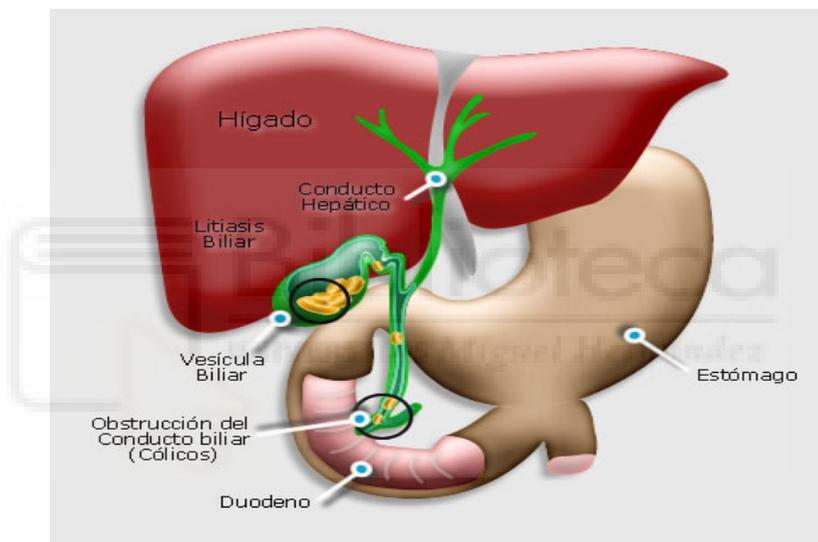


Figura 1. Obstrucción del conducto biliar

1.2. Clasificación de la colestasis

La colestasis puede clasificarse en dos tipos principales: intrahepática y extrahepática

La colestasis intrahepática se refiere a la alteración del flujo biliar dentro del hígado, generalmente causada por problemas a nivel celular o en los canales biliares, como infecciones, toxicidad por fármacos o condiciones genéticas. Por otro lado, la colestasis extrahepática tiene su origen fuera del hígado y suele ser el resultado de una obstrucción mecánica en los conductos biliares, provocada por factores como cálculos biliares, estenosis o tumores. En ambos casos, la acumulación

de bilis en el hígado y en la sangre puede conducir a complicaciones significativas (2, 3).

1.3. Impacto de la colestasis en el metabolismo lipídico

El metabolismo lipídico depende del flujo normal de bilis, que facilita la eliminación de colesterol y fosfolípidos del hígado hacia el intestino. Bajo condiciones fisiológicas normales, la bilis permite la excreción de estos lípidos, ayudando a mantener el equilibrio lipídico en el organismo. Sin embargo, cuando la colestasis interrumpe este flujo, la eliminación de lípidos se ve alterada, lo que provoca la acumulación de colesterol no esterificado y fosfolípidos en la circulación sanguínea (4).

1.4. Formación y función de la Lipoproteína X (LpX)

La LpX es una lipoproteína anormal que se encuentra en pacientes con colestasis y en pacientes con deficiencia familiar de lecitina/colesterol aciltransferasa (LCAT). En condiciones normales, los lípidos, como el colesterol no esterificado y los fosfolípidos, son excretados a través de la bilis. Sin embargo, en pacientes con colestasis, este proceso se ve interrumpido, lo que provoca una regurgitación de lípidos desde el hígado hacia el torrente sanguíneo. Este reflujo es el que da lugar a la formación de la LpX. A diferencia de otras lipoproteínas, como las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la LpX carece de la apolipoproteína B (ApoB), una proteína clave que permite la eliminación de las LDL a través de los receptores hepáticos. La ausencia de ApoB en la LpX impide que esta sea reconocida y eliminada de manera eficiente, lo que conduce a su acumulación en el plasma. Como resultado, los niveles de colesterol en los pacientes con colestasis aumentan de manera significativa (4, 5).

1.4.1. Estructura de la LpX

La LpX es una lipoproteína atípica que se distingue por su alta proporción de lípidos, los cuales constituyen más del 90% de su

estructura, siendo los fosfolípidos y el colesterol no esterificado los componentes predominantes. La presencia de colesterol esterificado es mínima en comparación con las LDL. En cuanto a su contenido proteico, la LpX incluye principalmente apolipoproteína C (ApoC) y una pequeña cantidad de albúmina, sumando juntas alrededor del 10% de su peso total. Estos componentes se organizan en una estructura que recuerda a la bicapa lipídica de las membranas celulares (Figura 2) (4, 6).

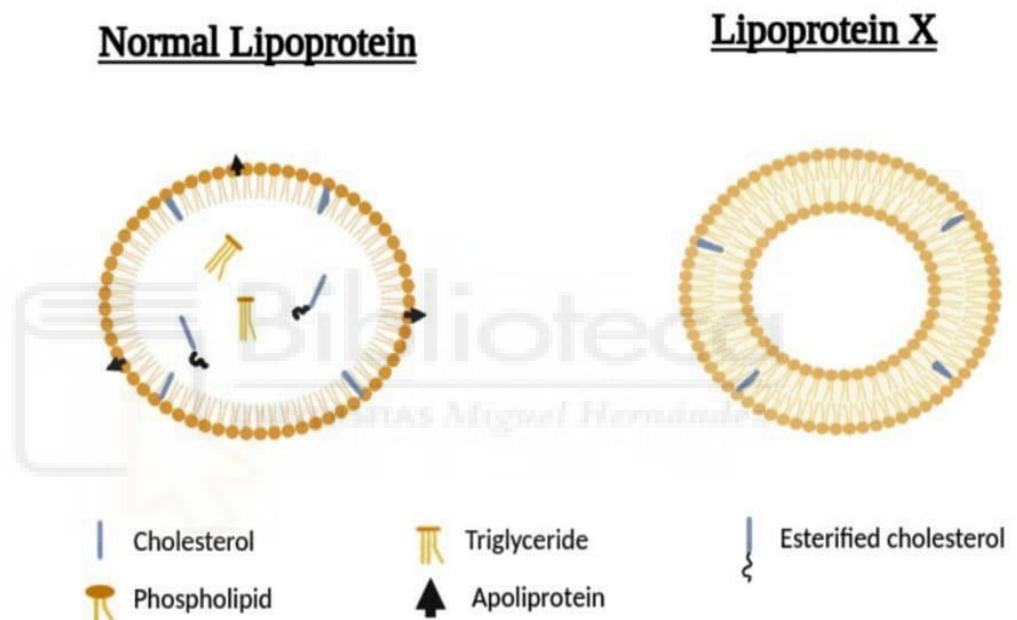


Figura 2. Comparación Estructural entre Lipoproteína Normal y LpX

Esta singularidad estructural hace que la LpX sea resistente a la eliminación hepática, ya que carece de ApoB, una proteína esencial para que las lipoproteínas sean reconocidas y captadas por los receptores LDL en el hígado. Como consecuencia, la LpX se acumula en el plasma, elevando los niveles de colesterol sin que se haya producido un aumento en la síntesis de colesterol. La anomalía en su estructura es lo que hace que la LpX no pueda ser

eliminada correctamente del cuerpo, provocando un ciclo de hipercolesterolemia no regulada.

Además de esto, a diferencia de otras lipoproteínas, la LpX no tiene la capacidad de transportar el colesterol a los tejidos periféricos para su utilización o almacenamiento carece de ApoB, lo que la hace incapaz de interactuar correctamente con los receptores celulares que permiten la captación y el transporte del colesterol (Figura 3) (4, 6).

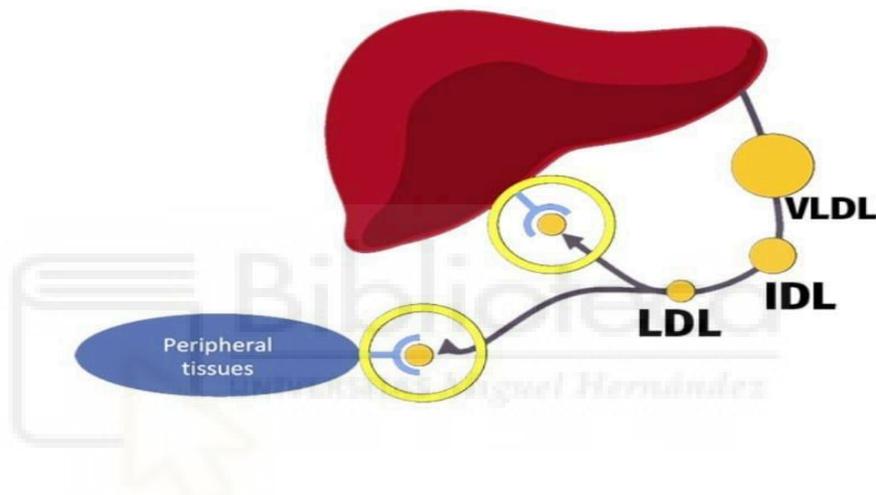


Figura 3. Interacción entre el Receptor de LDL y las Lipoproteínas LDL Mediadas por ApoB

Este comportamiento anómalo la convierte en una partícula que solo acumula colesterol en el plasma, sin cumplir con la función de transporte que realizan lipoproteínas como las LDL y HDL. Esto no solo contribuye a la hipercolesterolemia observada en los pacientes con colestasis, sino que también agrava la disfunción hepática al no permitir la eliminación eficiente del colesterol desde el hígado hacia los tejidos.

1.4.2. Lpx y su relación con la dislipemia en la colestasis

La dislipemia en los pacientes con colestasis está estrechamente vinculada a la acumulación de LpX en el plasma. Debido a la falta

de ApoB, la LpX no puede ser captada ni procesada por el hígado, lo que resulta en su acumulación en la circulación. Esta acumulación aumenta los niveles de colesterol plasmático, provocando una hipercolesterolemia persistente.

La lipoproteína X no tiene el mismo impacto aterogénico que las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y esto se debe a varias razones clave relacionadas con su estructura y función:

1. Falta de apolipoproteínas funcionales: A diferencia de las LDL, que contienen apolipoproteínas como ApoB que permiten su reconocimiento por los receptores celulares y facilitan el depósito de colesterol en las paredes arteriales, la LpX no posee estas apolipoproteínas. Esta ausencia impide que la LpX participe de manera activa en el proceso de formación de placas ateroscleróticas.

2.Composición anómala: La LpX está compuesta predominantemente por fosfolípidos y colesterol libre, en lugar de colesterol esterificado, que es la forma principal de colesterol transportada por las LDL. Esta composición anormal no favorece el depósito de colesterol en las arterias como ocurre con las LDL, que transportan grandes cantidades de colesterol esterificado a los tejidos.

3.Destino en el cuerpo: En condiciones normales, las LDL interactúan con los receptores LDL del hígado y otros tejidos, permitiendo el transporte y entrega de colesterol. Sin embargo, la LpX no interactúa de manera eficiente con estos receptores debido a su falta de apolipoproteínas. Como resultado, tiende a acumularse en el plasma, pero no contribuye directamente a la formación de placas en las arterias.

4.Condiciones patológicas: Aunque la LpX está asociada con ciertos trastornos como la colestasis, donde se observa su acumulación en el plasma, su implicación en la aterosclerosis es controvertida. La aterogenicidad de las LDL, por el contrario, está

bien documentada, ya que estas lipoproteínas son capaces de infiltrarse en las paredes arteriales, contribuir al proceso inflamatorio y formar las placas que obstruyen los vasos sanguíneos.

Varios estudios han sugerido que la LpX podría incluso tener propiedades antioxidantes, ya que es capaz de inhibir la oxidación de las LDL, un proceso crucial en la formación de placas ateroscleróticas. A pesar de su efecto limitado en la aterogénesis, la acumulación prolongada de LpX en el plasma puede generar complicaciones metabólicas, como el desarrollo de xantomas y un aumento de la viscosidad sanguínea, lo que pone de manifiesto la necesidad de controlar cuidadosamente los niveles de LpX en estos pacientes (6-8).

1.4.3. Efectos de la LpX sobre la síntesis de colesterol en el hígado

Una de las características más destacadas de la LpX es su incapacidad para inhibir la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), la enzima clave en la síntesis de colesterol en el hígado. En condiciones normales, las lipoproteínas como las LDL, que son ricas en colesterol esterificado, proporcionan una retroalimentación negativa que reduce la actividad de esta enzima, controlando así la producción de colesterol cuando los niveles plasmáticos son elevados (Figura 4) (4, 7).

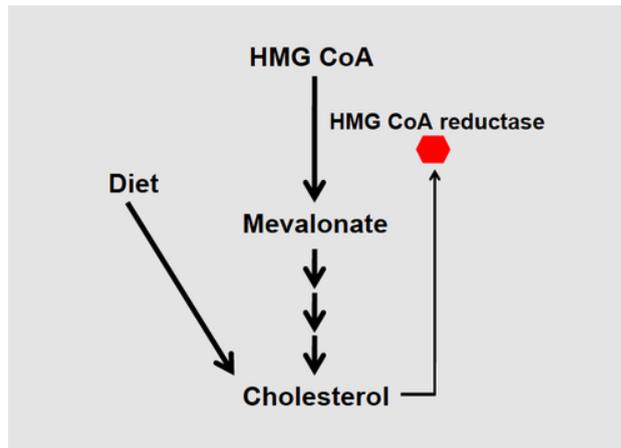


Figura 4. Regulación de la Síntesis de Colesterol

Sin embargo, la LpX no participa en este mecanismo de regulación. Esto provoca que, a pesar de los altos niveles de colesterol en el plasma, el hígado continúe sintetizando más colesterol, lo que agrava la hipercolesterolemia en pacientes con colestasis. Esta disfunción en la regulación metabólica explica por qué los tratamientos tradicionales para reducir el colesterol, como las estatinas, no son completamente efectivos en estos pacientes. Las estatinas actúan inhibiendo la HMG-CoA reductasa, pero en los casos donde la LpX es la causa principal del hipercolesterolemia, se requiere un enfoque terapéutico diferente, que se centre en la eliminación de la LpX

1.4.4. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas de la LpX

La presencia de LpX en el plasma tiene importantes implicaciones tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la colestasis. En términos diagnósticos, la LpX puede actuar como un marcador específico de disfunción biliar, lo que facilita la detección temprana de la colestasis y la evaluación de su gravedad. En cuanto al tratamiento, la hipercolesterolemia inducida por la LpX no responde bien a los enfoques convencionales que se centran en la inhibición de la síntesis de colesterol. Esto se debe a que, como hemos visto anteriormente, la LpX no regula la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, el enfoque terapéutico debe dirigirse hacia la mejora de la

función hepática y el desarrollo de estrategias específicas para eliminar la LpX del plasma o reducir su formación, lo que permitirá controlar sus niveles de manera más efectiva y prevenir las complicaciones derivadas de su acumulación.

1.5. Importancia de investigar la LpX

La investigación sobre la LpX es fundamental para comprender mejor la fisiopatología de la colestasis y sus complicaciones lipídicas. La LpX actúa como un marcador clave de disfunción hepática, lo que la convierte en una herramienta potencial para el diagnóstico temprano y el monitoreo de esta condición. Además, su estudio abre nuevas vías para el desarrollo de tratamientos más específicos que puedan mejorar la eliminación de LpX del plasma o reducir su formación.

Una de las controversias importantes en la investigación de la LpX es su potencial aterogenicidad. Mientras que algunas investigaciones sugieren que, debido a su estructura rica en fosfolípidos y colesterol no esterificado, la LpX no sería directamente aterogénica, otros estudios plantean que su acumulación en el plasma podría contribuir al daño endotelial, promoviendo indirectamente el desarrollo de aterosclerosis (6-8).

Esta discrepancia destaca la necesidad de más estudios que evalúen el verdadero riesgo cardiovascular asociado a la LpX.

Estas investigaciones no solo permitirían optimizar el manejo de la hipercolesterolemia asociada con la colestasis, sino también contribuir a la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

2. Objetivos

2.1. Objetivos principales

- Investigar los mecanismos patogénicos implicados en la formación de la LpX durante la colestasis: Estudiar cómo la disfunción en el flujo biliar provoca la acumulación de lípidos en el plasma y favorece la aparición de LpX en pacientes colestásicos.

- Evaluar el impacto de la LpX en el desarrollo de la dislipemia asociada a la colestasis: Analizar cómo la acumulación de LpX en el plasma contribuye a los niveles anómalos de colesterol y fosfolípidos, y su comparación con otras dislipemias.

2.2. Objetivos secundarios

- Describir la estructura y composición bioquímica de la LpX en pacientes con colestasis.
- Analizar la influencia de la LpX sobre la síntesis de colesterol en el hígado, enfocándose en la regulación de la HMG-CoA reductasa.
- Determinar la utilidad clínica de la LpX como marcador diagnóstico en la colestasis y su relación con la progresión de la enfermedad hepática.
- Explorar posibles estrategias terapéuticas para reducir la LpX en el plasma y controlar la hipercolesterolemia en pacientes colestásicos.

3. Material y método

3.1. Diseño del estudio

Este trabajo se plantea como una revisión bibliográfica con el objetivo de analizar el papel de la lipoproteína X (LpX) en la colestasis, haciendo especial énfasis en su formación, impacto sobre el metabolismo lipídico, y su relevancia diagnóstica. Además, se revisan las posibles intervenciones terapéuticas descritas en la literatura para controlar los niveles de LpX en pacientes con colestasis. Esta revisión se ha realizado a partir de la recopilación de literatura científica publicada en revistas especializadas, enfocándose en estudios realizados en humanos y disponibles desde el año 2000 en adelante.

3.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Embase y Scielo, empleando términos MeSH y operadores booleanos en inglés, el idioma predominante en la literatura científica sobre la LpX. Esta estrategia se seleccionó para garantizar una cobertura amplia de estudios relevantes y actuales.

Ecuaciones booleanas utilizadas:

PubMed:

- (((lipoprotein x) AND (dyslipidemia)) AND (("2000"[Date - Publication] : "2024"[Date - Publication]))) AND (free full text[Filter])
- (((lipoprotein x) AND ("2000"[Date - Publication] : "2024"[Date - Publication]))) AND (free full text[Filter])
- (((("Lipoprotein-X"[Mesh]) AND "Cholestasis"[Mesh]) AND ("2000"[Date - Publication] : "2024"[Date - Publication]))) AND (free full text[Filter]) AND (humans)
- ("Cholestasis"[Mesh]) AND "Hypercholesterolemia"[Mesh] AND ("2000"[Date - Publication] : "2024"[Date - Publication]))) AND (free full text[Filter])
- (((("Lipoprotein-X"[Mesh]) AND "Cholestasis"[Mesh]) AND "Dyslipidemias"[Mesh]) AND ("2000"[Date - Publication] : "2024"[Date - Publication]))) AND (free full text[Filter])
- (("Lipoprotein-X"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Cholestasis"[Mesh]

Embase:

- ('lipoprotein x'/exp OR 'lipoprotein x') AND ('cholestasis'/exp OR 'cholestasis') AND [2000-2024]/py
- ('lipoprotein x'/exp OR 'lipoprotein x') AND ('cholestasis'/exp OR 'cholestasis') AND [2000-2024]/py AND ('hypercholesterolemia'/exp OR 'hypercholesterolemia')
- ('cholestasis'/exp OR 'cholestasis') AND ('treatment'/exp OR 'treatment') AND ('lipoprotein x'/exp OR 'lipoprotein x') AND [2000-2024]/py

Estas ecuaciones de búsqueda permitieron delimitar los estudios a aquellos que exploraban la LpX en pacientes con colestasis, tanto en términos de su formación como de su impacto en los niveles de colesterol y fosfolípidos en el plasma.

3.3. Criterios de selección

Los estudios incluidos en esta revisión cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Publicaciones en inglés o español, con disponibilidad de acceso completo a través de las bases de datos o la biblioteca universitaria.
- ✓ Artículos publicados entre el año 2000 y 2024, para garantizar que se incluyera literatura actualizada y relevante.
- ✓ Estudios que abordan la formación de la LpX, su papel en la dislipemia asociada a la colestasis, o que presentan estrategias diagnósticas o terapéuticas relacionadas con la LpX.

Se excluyeron estudios centrados en modelos animales debido a que el objetivo de esta revisión es analizar los efectos de la LpX en la colestasis en humanos, asegurando así una mayor relevancia y aplicabilidad clínica de los resultados. Los estudios en humanos permiten un enfoque directo sobre las manifestaciones y consecuencias en la población afectada, mientras que los modelos animales, aunque útiles en investigación básica, pueden no reflejar con precisión todos los aspectos fisiopatológicos observados en humanos. También se omitieron aquellos estudios que no abordan específicamente la LpX o que se enfocan en otras lipoproteínas, así como los artículos que no ofrecerán datos concretos sobre la relación entre la LpX y el metabolismo lipídico en pacientes con colestasis.

3.4. Análisis de la información

Los artículos seleccionados fueron sometidos a un análisis crítico, organizando la información obtenida en categorías que respondieron a los objetivos planteados en el estudio. Para ello, se establecieron tres áreas principales de análisis: la formación de la LpX en pacientes con colestasis, el impacto de la LpX sobre el metabolismo lipídico y la síntesis de colesterol, y las estrategias terapéuticas propuestas para reducir los niveles de LpX en plasma.

3.5. Consideraciones éticas

Dado que este trabajo consiste en una revisión de literatura previamente publicada, no se requirió la aprobación de un comité de ética. No obstante, se siguieron estrictos principios de integridad académica, asegurando la correcta citación y reconocimiento de todas las fuentes consultadas para garantizar el rigor científico del trabajo.

El presente Trabajo Fin de Grado ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández, con el Código de Investigación Responsable (COIR): TFG.GFA.MTLG.YE.241006.

4. Resultados

4.1. Análisis de los resultados

A partir de la búsqueda realizada en diversas bases de datos y siguiendo la estrategia establecida junto con los criterios de inclusión y exclusión especificados, se obtuvieron 280 referencias iniciales.

En primer lugar, se llevó a cabo un proceso de eliminación de referencias duplicadas, lo cual redujo el número de estudios a 190. Posteriormente, se realizó una revisión preliminar de los títulos y resúmenes para descartar aquellos artículos que no cumplían con los objetivos de la investigación por las siguientes razones: irrelevancia temática, población o enfoque inadecuado, idioma distinto del inglés o español, información insuficiente, o porque los estudios no cumplían con el requisito de haber sido publicados desde el año 2000 en adelante.

En la siguiente etapa, se procedió a una evaluación más detallada, descartando aquellos estudios que no aportan información relevante para responder a los objetivos de la investigación, presentaban información desactualizada, no incluían datos clave necesarios para el análisis, o no tenían el texto completo disponible.

Finalmente, se seleccionaron 11 artículos de las bases de datos y se añadieron 3 documentos adicionales que aportan información complementaria importante. En total, se emplearon 14 fuentes para

desarrollar este trabajo de fin de grado, lo cual permitió construir una base sólida para el análisis de los resultados (Figura 5).

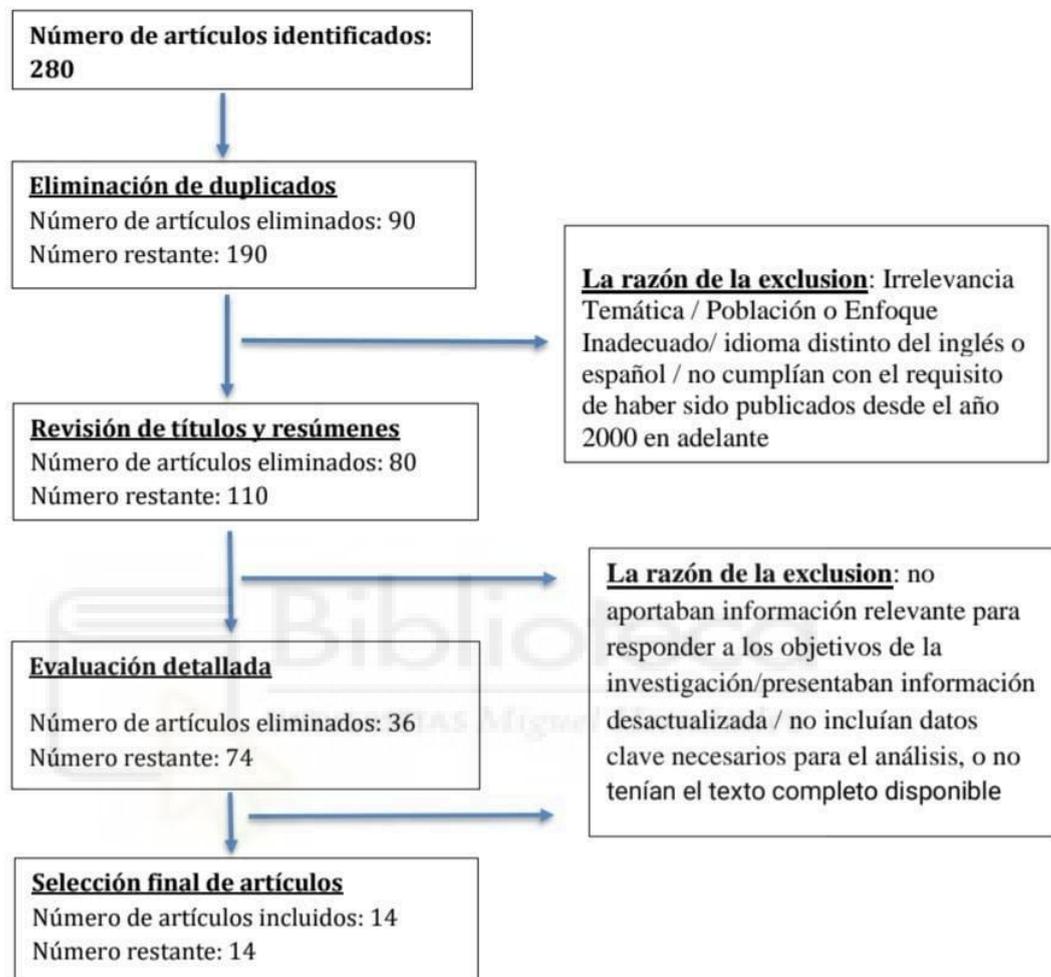


Figura 5. Diagrama de flujo para la selección de artículos

4.2. Exposición de los resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la revisión de la literatura sobre la LpX en el contexto de la colestasis, con un enfoque específico en su papel en el aumento de los niveles de colesterol. Los datos se han recopilado y organizado para destacar cómo la acumulación de LpX afecta el perfil lipídico de los pacientes

colestásicos, haciendo especial énfasis en la dislipemia resultante y los tratamientos empleados para su manejo.

En la Tabla 1 se sintetizan los casos reportados, especificando los niveles de colesterol total, LDL y LpX, junto con las intervenciones terapéuticas aplicadas y sus resultados.



Tabla 1. Características y resultados principales de los estudios seleccionados para la revisión

Autor	Año	País	Causas de colestasis	Niveles de LpX/Colesterol	Tratamiento/Resultados
Kattah et al. (9)	2019	Colombia	Colangitis biliar primaria	Colesterol total: 1535 mg/dL, LDL: 927 mg/dL	Ácido ursodeoxicólico, hidroxyzina, fenofibrato. Mejoría en síntomas pero persistencia de hipercolesterolemia.
Phatlhane et al. (10)	2015	Sudáfrica	Hepatitis granulomatosa	Colesterol total: 32.3 mmol/L, LDL: 31.3 mmol/L	Terapia anti-TB, normalización de la función hepática y perfil lipídico
Huygen et al. (11)	2022	Países Bajos	Hepatitis inducida por pembrolizumab	LDL-C: 10.5 mmol/L, ApoB: 1.8 g/L	Tratamiento con corticosteroides, LDL-C normalizado a 3.9 mmol/L tras 4 meses
María Merino Viveros et al. (5)	2014	España	Enfermedad colestásica hepática	Colesterol total: 717 mg/dL, LDL: 667 mg/dL, LpX: 206 mg/dL	Colestipol y ácido ursodeoxicólico. Reducción progresiva de colesterol y LpX.
Ha J et al. (12)	2017	Corea del Sur	Colangiohepatitis crónica	Colesterol total: 13.8 mmol/L, LDL: 5.8 mmol/L, HDL: 1.5 mmol/L	Mejora en 5 meses, colesterol reducido a 12.1 mmol/L, ausencia de LpX

Cwiklinska et al. (13)	2020	Polonia	Colestasis post-trasplante hepático	Colesterol total: 38 mmol/L, Triglicéridos: 6.2 mmol/L	Aferesis de lipoproteínas redujo el colesterol a 3.8 mmol/L
Chang et al. (8)	2004	Taiwán/EE.UU.	Cirrosis biliar primaria (PBC)	Prevenca la oxidación de LDL, reduciendo aterogenicidad	La LpX tiene efectos antioxidantes que protegen contra aterosclerosis en PBC
Sequeira et al. (14)	2023	Portugal	Hepatitis E inducida por colestasis	Colesterol total: >1,000 mg/dL, ApoB no proporcionalmente elevado	Plasmaferesis, reducción del colesterol a niveles normales
Mok et al. (15)	2023	Estados Unidos	Colangitis esclerosante primaria (PSC)	Colesterol total: 2,554 mg/dL, Triglicéridos: 278 mg/dL, LDL-C: >1,000 mg/dL	Plasmaféresis y colestiramina, reducción a colesterol total de 348 mg/dL
Azad et al. (16)	2023	Estados Unidos y Arabia Saudita	Colestasis post-trasplante hepático	Colesterol total: >2,100 mg/dL, LDL-C: 2,187 mg/dL, LpX confirmado	Esfinterotomía y colocación de stent biliar, mejoría de niveles de sodio y bilirrubina

Withrow et al. (17)	2024	EE. UU	Colestasis severa por cirrosis criptogénica	Colesterol total: 3075 mg/dL; LDL: >800 mg/dL	Tratamiento definitivo: Trasplante hepático para eliminar la colestasis subyacente.
Spencer Weintraub et al. (18)	2023	EE. UU	Hepatitis colestásica inducida por fármacos	LDL-C: 895 mg/dL (elevación falsa por LpX)	Suspensión de atorvastatina y ezetimiba debido al riesgo de daño hepático; mejora al eliminar la causa inicial.
Youssef Abouleish et al. (19)	2020	EE. UU	Colestasis severa por lesión hepática inducida por fármacos	Colesterol total: 1652 mg/dL; Triglicéridos: 343 mg/dL	Identificación de LpX como causa de pseudohiponatremia; manejo sintomático y sin terapia lipídica innecesaria.
Erin Petrie et al. (20)	2022	EE. UU	Colangitis biliar primaria	Colesterol total: 1168 mg/dL; LDL: >1200 mg/dL	Resolución completa tras trasplante hepático, eliminando los síntomas y la hipercolesterolemia.

La tabla permite visualizar de manera comparativa las diferentes estrategias de manejo utilizadas en cada caso, así como la respuesta observada en términos de reducción de LpX y colesterol. Esto facilita la identificación de patrones que pueden orientar hacia tratamientos más específicos y efectivos para la colestasis, con el objetivo de mitigar la acumulación de LpX y sus efectos sobre el metabolismo lipídico.

Los estudios analizados muestran que la presencia de LpX se asocia con niveles elevados de colesterol, cuya reducción resulta compleja. Esto enfatiza la dificultad de tratar la dislipemia en el contexto de la colestasis, ya que los métodos convencionales para reducir el colesterol suelen ser menos efectivos en estos pacientes. Así, la LpX representa un desafío adicional en el manejo clínico de la colestasis, subrayando la necesidad de estrategias terapéuticas especializadas. En algunos de los casos presentados, como el de Azad et al. (16), los niveles de colesterol total excedieron los 2,100 mg/dL, lo cual se asocia directamente con la acumulación de LpX. Por otro lado, los tratamientos como el ácido ursodeoxicólico y la plasmaféresis han mostrado cierta efectividad en reducir parcialmente los niveles de colesterol y LpX, aunque con resultados variables según la etiología de la colestasis y las características del paciente.

A continuación, se profundiza en las características estructurales de la LpX y en los mecanismos que favorecen su aparición y persistencia en el plasma de los pacientes. Asimismo, se analiza cómo la LpX afecta la síntesis hepática de colesterol, el impacto que tiene en el perfil lipídico y se aborda la controversia sobre su potencial aterogénico. Finalmente, se exploran tanto el valor de la LpX como herramienta diagnóstica en la colestasis, como las estrategias terapéuticas disponibles para reducir su acumulación y mejorar el manejo clínico de los pacientes afectados.

4.2.1. Características de la Lpx

4.2.1.1. Composición bioquímica

La LpX está formada predominantemente por colesterol libre (60-70 %) y fosfolípidos (30-40 %), mientras que carece casi por completo de colesterol esterificado y triglicéridos. Además, no contiene apolipoproteínas como ApoB, lo que impide su interacción con los receptores de LDL en el hígado, reduciendo su capacidad de eliminación del plasma.

La incorporación de albúmina en la LpX le confiere una mayor estabilidad en el plasma, prolongando su vida media. donde la LpX se acumuló a niveles críticos, generando complicaciones metabólicas graves.

4.2.1.2. Estructura física

La LpX presenta una estructura bilaminar similar a las membranas celulares, lo que le permite formar vesículas huecas de un diámetro que oscila entre 30 y 50 nm. Esta disposición estructural facilita la acumulación de colesterol libre y fosfolípidos, pero también contribuye a su resistencia a los mecanismos de depuración hepática.

En estudios realizados por Cwiklinska et al. (13), se utilizó microscopía electrónica para observar la estructura de la LpX en muestras de pacientes con colestasis post-trasplante. Las imágenes confirmaron su naturaleza vesicular y bilaminar, destacando su capacidad para transportar grandes cantidades de lípidos.

4.2.1.3. Mecanismo de formación

La formación de la LpX está directamente relacionada con el reflujo de componentes biliares al torrente sanguíneo, un fenómeno característico en pacientes con colestasis intrahepática o extrahepática. La alteración de la enzima LCAT, que normalmente esterifica el colesterol libre, es un factor clave que favorece la acumulación de LpX en estos contextos.

Sequeira et al. (14) documentaron un caso de hepatitis E colestásica donde la deficiencia de LCAT contribuyó a la

formación de LpX, aumentando los niveles de colesterol total a más de 1,000 mg/dL. Tras la intervención terapéutica, incluyendo plasmaféresis, se observó una reducción significativa de los niveles de LpX y colesterol.

4.2.1.4. LpX y flujo biliar en colestasis

La acumulación de LpX se correlaciona directamente con la severidad de la obstrucción biliar. En pacientes con colestasis severa, como los reportados por Mok et al. (15) y Azad et al. (16), los niveles de colesterol total superaron los 2,500 mg/dL debido a la formación excesiva de LpX. Estos casos demostraron que el reflujo de lípidos biliares hacia el plasma crea las condiciones ideales para que el colesterol libre y los fosfolípidos formen la LpX.

4.2.1.5. Impacto metabólico

La persistencia de la LpX en el plasma genera un impacto metabólico significativo.

- Hipercolesterolemia severa: La LpX es el principal factor responsable de los niveles elevados de colesterol total en pacientes con colestasis. Documentada en múltiples casos, como en Merino Viveros et al. (5), donde un paciente con enfermedad colestásica hepática presentó colesterol total de 717 mg/dL, siendo 206 mg/dL atribuibles a LpX .
- Complicaciones clínicas: Incluyen pseudohiponatremia y síndrome de hiperviscosidad, documentados en múltiples casos revisados (3, 8, 10).
- Aterogenicidad limitada: En cirrosis biliar primaria, Chang et al. (8) observaron que la LpX reduce la oxidación de LDL, disminuyendo su aterogenicidad. Este hallazgo sugiere un posible efecto protector en ciertos contextos.

4.2.2. LpX y colestasis

La LpX está intrínsecamente relacionada con la colestasis, actuando tanto como marcador diagnóstico como factor contribuyente a las alteraciones metabólicas características de esta condición. La revisión de los artículos demuestra que la formación y acumulación de LpX es un fenómeno común en múltiples tipos de colestasis, desde la colangitis biliar primaria hasta la colestasis post-trasplante hepático. Este apartado integra los hallazgos de todos los casos revisados, destacando las características comunes y su relevancia clínica.

4.2.2.1. Formación de la LpX en la colestasis

La formación de la LpX se debe al reflujo de componentes biliares al torrente sanguíneo, un evento típico en la colestasis. Los lípidos biliares, en lugar de ser excretados hacia el intestino, se acumulan en el plasma, proporcionando las bases estructurales para la LpX. Este fenómeno fue ampliamente documentado en casos de colestasis intrahepática y extrahepática:

En el caso de Phatlhane et al. (10), un paciente con hepatitis granulomatosa mostró niveles de colesterol total de 32.3 mmol/L (~1,250 mg/dL). La corrección de la causa subyacente (terapia anti-TB) revirtió las alteraciones lipídicas, sugiriendo que la LpX se forma directamente como respuesta al deterioro del flujo biliar.

Kattah et al. (9) documentaron una acumulación significativa de LpX en un paciente con colangitis biliar primaria, con niveles de colesterol total de 1,535 mg/dL. Este caso resalta cómo el reflujo biliar y la alteración de la esterificación del colesterol favorecen la formación de LpX.

4.2.2.2. Severidad de la colestasis y niveles de LpX

Los datos de la tabla muestran una correlación directa entre la severidad de la colestasis y los niveles plasmáticos de LpX. En casos graves, como los reportados por Mok et al. (15), los

niveles de colesterol total alcanzaron los 2,554 mg/dL, con LDL-C >1,000 mg/dL. Este incremento masivo, atribuido a la LpX, se resolvió parcialmente mediante plasmaféresis combinada con colestiramina.

En un caso de colestasis post-trasplante documentado por Azad et al. (16), el colesterol total superó los 2,100 mg/dL, con LDL-C desproporcionadamente elevado. La intervención quirúrgica (esfinterotomía y stent biliar) fue clave para reducir los niveles de LpX y mejorar la función metabólica del paciente.

4.2.2.3. Utilidad diagnóstica de la LpX

La LpX ha demostrado ser un marcador diagnóstico eficaz para evaluar la severidad de la colestasis.

Huygen et al. (11) reportaron un paciente con hepatitis inducida por pembrolizumab, con LDL-C de 10.5 mmol/L y ApoB desproporcionadamente bajo. Este patrón lipídico fue indicativo de LpX, ayudando a diferenciarla de otras lipoproteínas.

Cwiklinska et al. (13) utilizaron técnicas avanzadas como la electroforesis para confirmar la presencia de LpX en pacientes con colestasis post-trasplante. Estas técnicas permiten distinguir la LpX de otras lipoproteínas y prevenir diagnósticos erróneos.

4.2.2.4. Impacto clínico de la LpX en la colestasis

La acumulación de LpX no solo afecta el perfil lipídico, sino que también contribuye a complicaciones clínicas:

- Síndrome de hiperviscosidad: En casos críticos, como los reportados por Sequeira et al. (14), los niveles elevados de LpX generaron complicaciones como cefaleas y alteraciones visuales. La plasmaféresis fue efectiva para reducir estos síntomas.

Protección antioxidante: En un contexto particular, Chang et al. (8) destacaron que la LpX tiene efectos antioxidantes en

pacientes con cirrosis biliar primaria, reduciendo la oxidación de LDL y disminuyendo su aterogenicidad.

4.2.3. Relación entre la LpX y la dislipemia

La lipoproteína X (LpX) es una partícula lipídica anómala que desempeña un papel central en el desarrollo de dislipidemias graves en pacientes con colestasis. Su acumulación en el plasma se asocia con niveles extremadamente elevados de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como con alteraciones metabólicas complejas. Este apartado explora los hallazgos más destacados relacionados con la LpX y su impacto en la dislipidemia, basándose en la revisión de casos clínicos y estudios detallados.

4.2.3.1. Formación de la LpX y su contribución a la dislipemia

Kattah et al. (9) muestran un paciente con colangitis biliar primaria que presentó niveles de colesterol total de 1,535 mg/dL y LDL de 927 mg/dL. Este perfil lipídico alterado fue atribuido principalmente a la presencia de LpX, que dificultó la metabolización normal del colesterol. A pesar de los tratamientos con ácido ursodesoxicólico, hidroxizina y fenofibrato, los niveles lipídicos permanecieron elevados, destacando la resistencia de la LpX a los tratamientos convencionales.

Phatlhane et al. (10) muestran en un paciente con hepatitis granulomatosa, se observaron niveles de colesterol total de 32.3 mmol/L (~1,250 mg/dL) y LDL de 31.3 mmol/L (~1,210 mg/dL). La acumulación de LpX fue el principal contribuyente a la dislipidemia observada, que se resolvió tras tratar la causa subyacente (terapia anti-TB), normalizando tanto la función hepática como el perfil lipídico.

Huygen et al. (11): Un caso de hepatitis inducida por pembrolizumab mostró niveles de LDL-C de 10.5 mmol/L y ApoB de 1.8 g/L. La desproporción entre LDL-C y ApoB fue

indicativa de la presencia de LpX como principal responsable de la hipercolesterolemia. El tratamiento con corticosteroides logró normalizar los niveles de LDL-C tras cuatro meses, resaltando la importancia de tratar la causa subyacente.

Cwiklinska et al. (13): En un paciente con colestasis post-trasplante hepático, los niveles de colesterol total alcanzaron los 38 mmol/L (~1,468 mg/dL) y los triglicéridos 6.2 mmol/L (~547 mg/dL). La aferesis de lipoproteínas fue efectiva para reducir los niveles de colesterol total a 3.8 mmol/L (~147 mg/dL), confirmando la LpX como el principal contribuyente a la dislipidemia severa.

Merino Viveros et al. (5): Paciente con enfermedad colestásica hepática presentó niveles de colesterol total de 717 mg/dL, LDL de 667 mg/dL y LpX de 206 mg/dL. El tratamiento con colestipol y ácido ursodesoxicólico logró una reducción progresiva del colesterol, aunque no se alcanzó una normalización completa, reflejando la complejidad del manejo de la LpX .

Sequeira et al. (14): Caso de hepatitis E colestásica, con colesterol total >1,000 mg/dL y ApoB no proporcionalmente elevado. La plasmaféresis redujo significativamente los niveles de LpX, normalizando el perfil lipídico y resolviendo las complicaciones metabólicas asociadas.

Mok et al. (15): Un paciente con colangitis esclerosante primaria presentó niveles de colesterol total de 2,554 mg/dL y LDL-C >1,000 mg/dL. La plasmaféresis y colestiramina redujeron el colesterol total a 348 mg/dL, destacando la efectividad de estos tratamientos en casos severos de dislipidemia inducida por LpX.

Azad et al. (16): En un caso de colestasis post-trasplante hepático, el colesterol total superó los 2,100 mg/dL y LDL-C alcanzó 2,187 mg/dL. La esfinterotomía y la colocación de un

stent biliar permitieron mejorar la función metabólica del paciente y reducir los niveles de LpX.

Chang et al. (8): En un estudio de cirrosis biliar primaria, se encontró que la LpX tenía propiedades antioxidantes que prevenían la oxidación de LDL, reduciendo su aterogenicidad. Sin embargo, su acumulación masiva continuó contribuyendo a la dislipidemia severa observada en estos pacientes.

4.2.3.2. Impacto de la LpX en la regulación de la HMG-CoA reductasa

En condiciones normales, el colesterol plasmático ejerce una retroalimentación negativa sobre la enzima HMG-CoA reductasa, limitando la producción hepática de colesterol. Sin embargo, la acumulación de LpX altera este mecanismo:

- Falta de inhibición de la HMG-CoA reductasa: La LpX, al no contener ApoB ni ser procesada por los receptores hepáticos de LDL, no logra generar una señal efectiva para inhibir la síntesis de colesterol. Esto lleva a una producción continua de colesterol a pesar de los niveles elevados en plasma.
- Evidencia clínica: En el caso reportado por Mok et al. (15), un paciente con colangitis esclerosante primaria presentó niveles de colesterol total de 2,554 mg/dL y LDL-C >1,000 mg/dL. Estos niveles persistieron hasta que se redujo la LpX mediante plasmaféresis, indicando que la LpX desempeñaba un papel clave en la regulación descontrolada de la síntesis de colesterol.
- Desregulación metabólica: Sequeira et al. (14) documentaron un caso de hepatitis E colestásica en el que la plasmaféresis no solo redujo los niveles de LpX, sino que también restauró parcialmente la regulación de la HMG-CoA reductasa, evidenciando la relación entre la

acumulación de LpX y la síntesis hepática persistente de colesterol.

4.2.3.3. Controversia sobre la aterogenicidad de la LpX

La LpX, a pesar de estar asociada a niveles elevados de colesterol total y LDL, presenta características estructurales y funcionales que han generado controversia respecto a su papel en la aterogénesis. Si bien contribuye significativamente a la hipercolesterolemia en pacientes con colestasis, su impacto directo sobre la formación de placas ateroscleróticas es objeto de debate en la literatura científica.

Evidencia que Respalda una Baja Aterogenicidad

- Ausencia de ApoB: La LpX carece de apolipoproteínas como ApoB, esenciales para la interacción con los receptores de LDL presentes en las células endoteliales. Esto reduce su capacidad de ser internalizada y de contribuir a la acumulación de colesterol en las paredes arteriales(6, 7).
- Propiedades antioxidantes: Chang et al. (2004) destacaron que la LpX tiene propiedades antioxidantes que previenen la oxidación de las LDL, un paso clave en la formación de placas ateroscleróticas. Este hallazgo sugiere que la LpX podría incluso tener un efecto protector en ciertos contextos clínicos, como en pacientes con cirrosis biliar primaria (8).
- Baja incidencia de enfermedad cardiovascular: Algunos estudios han señalado que, a pesar de los niveles extremadamente altos de colesterol total y LDL en pacientes con colestasis, no se observa un aumento proporcional en la incidencia de eventos cardiovasculares, lo que apunta a una menor contribución aterogénica de la LpX.

Evidencia que Plantea su Potencial Aterogénico

- Impacto indirecto en el endotelio: Aunque la LpX no se une directamente a las paredes arteriales, su acumulación prolongada podría contribuir a la disfunción endotelial y al estrés oxidativo sistémico, factores que predisponen al desarrollo de enfermedad cardiovascular.
- Respuesta inflamatoria de bajo grado: Se ha propuesto que la persistencia de niveles elevados de LpX puede inducir inflamación crónica de bajo grado, afectando la integridad del endotelio vascular a largo plazo.
- Hiperviscosidad y complicaciones hemodinámicas: Los altos niveles de LpX contribuyen a un aumento de la viscosidad del plasma, lo que puede alterar el flujo sanguíneo y favorecer complicaciones vasculares no directamente relacionadas con la aterosclerosis.

4.2.4. Potencial diagnóstico de la LpX en colestasis.

La LpX tiene un papel relevante como marcador de diagnóstico en el contexto de la colestasis, gracias a sus características estructurales y a su acumulación en el plasma de los pacientes con disfunción biliar. La LpX se acumula predominantemente en el plasma debido a la incapacidad del hígado para eliminar lípidos de manera efectiva, lo cual está directamente relacionado con la interrupción del flujo biliar, característica de la colestasis. Su presencia y concentración pueden ofrecer información clave para el diagnóstico y seguimiento.

4.2.4.1. Métodos de detección de la LpX

La identificación de la LpX en el plasma puede llevarse a cabo mediante varias técnicas de laboratorio. Los métodos como la electroforesis de lipoproteínas y la ultracentrifugación permiten fraccionar las lipoproteínas y detectar la LpX debido a su movilidad específica en comparación con otras lipoproteínas, como las HDL. La LpX tiene una movilidad que la distingue, lo cual facilita su identificación en el perfil lipídico. Además, se

pueden utilizar técnicas inmunoquímicas para detectar componentes específicos, como la albúmina asociada a la LpX, lo cual es útil para confirmar su presencia y diferenciarla de otras partículas lipídicas.

4.2.4.2. Utilidad de la LpX como marcador diagnóstico

La LpX tiene una utilidad significativa no solo para el diagnóstico de la colestasis, sino también para la monitorización de su evolución y la respuesta al tratamiento. La presencia persistente de LpX en el plasma indica una disfunción persistente del flujo biliar, lo cual puede orientar al clínico sobre la necesidad de ajustar el tratamiento. Además, la LpX puede actuar como un marcador de riesgo en pacientes con colestasis, ya que su acumulación se asocia con hipercolesterolemia difícil de tratar con los tratamientos convencionales.

4.2.4.3. Perspectivas futuras del diagnóstico potencial de la LpX

El uso de la LpX como marcador de diagnóstico sigue siendo un área en desarrollo, con necesidad de estandarización en los métodos de detección y cuantificación. La incorporación de nuevas técnicas más específicas y sensibles podría facilitar su utilización clínica de manera más extendida. La medición rutinaria de la LpX podría mejorar el manejo de los pacientes colestásicos, permitiendo un diagnóstico más temprano y un mejor seguimiento de la eficacia.

4.2.5. Evaluación de estrategias terapéuticas para reducir la LpX

Las estrategias terapéuticas para la reducción de la LpX en pacientes con colestasis se enfocan principalmente en mejorar el flujo biliar, reducir la carga tóxica de los ácidos biliares y, en algunos casos, eliminar directamente la LpX del plasma. Los tratamientos farmacológicos como el ácido ursodesoxicólico (UDCA) y el ácido obeticólico (OCA) representan la base del manejo de la colestasis,

mientras que intervenciones como la plasmaféresis y los inhibidores del del transporte de ácidos biliares (ASBT) se presentan como alternativas útiles para los casos más severos. Asimismo, los antioxidantes y los ácidos biliares hidrofílicos ofrecen opciones prometedoras para un manejo complementario, mejorando la calidad de vida de los pacientes colestásicos (28).

4.2.5.1. UDCA

El UDCA es un tratamiento de primera línea para la colestasis. Si bien no se ha confirmado completamente su impacto en la reducción de la LpX, el UDCA ha mostrado efectividad al mejorar el flujo biliar y reducir la toxicidad de los ácidos biliares hidrofóbicos, lo que podría contribuir indirectamente a disminuir las complicaciones asociadas a la colestasis (23).

4.2.5.2. OCA

El OCA es un agonista del receptor farnesoide X (FXR), cuya activación contribuye a regular la producción de ácidos biliares y mejorar su eliminación. Si bien el OCA no actúa directamente sobre la LpX, al reducir la acumulación de ácidos biliares tóxicos se favorece un entorno hepático más saludable, lo cual facilita la reducción indirecta de LpX. Los estudios han demostrado que el OCA es eficaz en la disminución de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina en pacientes colestásicos, en especial en aquellos que no responden al tratamiento con UDCA, lo cual sugiere su posible uso como tratamiento complementario (22)(25).

4.2.5.3. Plamaféresis

En casos graves de hipercolesterolemia, donde la acumulación de LpX es elevada, la plasmaféresis puede ser una opción útil para reducir temporalmente los niveles de LpX. Este procedimiento permite la eliminación directa de la LpX del plasma, proporcionando un alivio sintomático significativo en pacientes que presentan hipercolesterolemia severa y otros

síntomas relacionados con la colestasis. Aunque su efecto es transitorio, la plasmaféresis puede resultar beneficiosa en situaciones de emergencia, cuando la reducción rápida de los niveles de colesterol es fundamental (1).

4.2.5.4. ASBT

Los inhibidores del transportador de ácidos biliares (ASBT), como el compuesto experimental A3907, se presentan como una estrategia innovadora para disminuir la carga de ácidos biliares en el hígado. Estos inhibidores actúan bloqueando la reabsorción de ácidos biliares en el intestino, lo cual favorece su excreción y reduce el reflujo hacia el hígado. Al disminuir la acumulación hepática de ácidos biliares, se contribuye de manera indirecta a la reducción de LpX en el plasma. Estudios en modelos animales han mostrado resultados prometedores en la mejora de los parámetros colestásicos y en la disminución de la LpX (21,22).

4.2.5.5. Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Colestiramina

La colestiramina y otras resinas secuestradoras de ácidos biliares son agentes que actúan uniéndose a los ácidos biliares en el intestino, impidiendo así su reabsorción y favoreciendo su eliminación por las heces. Este mecanismo contribuye a una disminución de la carga biliar en el hígado y previene la recirculación de ácidos biliares hacia el plasma, lo cual puede ayudar a reducir la formación de LpX y sus efectos perjudiciales sobre el perfil lipídico de los pacientes.

4.2.5.6. Antioxidantes: Licopeno

Los antioxidantes como el licopeno han mostrado un potencial beneficio en el contexto de la colestasis, debido a su capacidad para reducir el estrés oxidativo y proteger el tejido hepático del daño producido por los ácidos biliares tóxicos. Los estudios sugieren que el licopeno podría ser útil para disminuir la

inflamación hepática y mejorar la función biliar, lo cual, indirectamente, contribuiría a una menor formación de LpX. Su papel como tratamiento adyuvante en la colestasis hace de este antioxidante una opción interesante en la reducción de complicaciones asociadas (24).

4.2.5.7. Ácidos biliares tetrahidroxilados

Los ácidos biliares tetrahidroxilados representan una opción terapéutica emergente debido a su menor toxicidad en comparación con los ácidos biliares hidrofóbicos que se acumulan durante la colestasis. Estos ácidos biliares hidrofílicos ayudan a mejorar el flujo biliar ya reducir las lesiones tanto en el hígado como en los conductos biliares, contribuyendo así a una disminución de la LpX (22)(26).

5. Discusión

Este trabajo revisa la relevancia de la lipoproteína X (LpX) en la colestasis y su impacto en la dislipemia que caracteriza esta condición. Los resultados obtenidos subrayan que la LpX, una lipoproteína inusual, contribuye significativamente al aumento de colesterol plasmático en pacientes colestásicos, destacando su papel en la hipercolesterolemia persistente y refractaria a los tratamientos convencionales. Esta revisión confirma que la LpX se acumula en el plasma debido a la falta de ApoB, lo que impide su reconocimiento y eliminación por el hígado.

5.1. Importancia de la LpX en la colestasis

La colestasis, al alterar el flujo biliar, favorece la acumulación de compuestos biliares y lipídicos en el organismo, generando un perfil lipídico anómalo en el cual la LpX es un componente clave. La formación de esta lipoproteína se asocia directamente con la obstrucción biliar, actuando como un marcador de disfunción hepática y complicando el tratamiento del colesterol elevado. Debido a su carencia de ApoB, la LpX evita los mecanismos hepáticos de eliminación, lo que agrava la dislipemia en los pacientes con colestasis. Estos hallazgos

reafirman la necesidad de enfoques terapéuticos específicos que no solo mejoran el flujo biliar, sino que también actúen directamente sobre la acumulación de la LpX.

5.2. Comparación con estudios previos

Los estudios revisados coinciden en que la LpX es un factor fundamental en la elevación del colesterol en la colestasis, aunque los resultados sobre los tratamientos son diversos. El UDCA es ampliamente empleado para mejorar el flujo biliar, y algunos estudios muestran que puede disminuir los niveles de LpX en ciertos casos. Sin embargo, otros estudios no reportan una reducción significativa (9), posiblemente debido a diferencias en el tipo y severidad de la colestasis. La plasmaféresis, en cambio, ha mostrado ser efectiva para reducir temporalmente los niveles de colesterol y LpX en casos graves, pero su efecto es transitorio y requiere sesiones continuas para mantener los resultados. Esta variabilidad sugiere que la respuesta al tratamiento depende de factores individuales, destacando la necesidad de adaptar el manejo de la colestasis a las características específicas de cada paciente.

5.3. Mecanismos fisiopatológicos de la LpX en la colestasis

La formación de la LpX resulta del reflujo de lípidos desde el hígado hacia el plasma, una consecuencia directa de la obstrucción biliar. A diferencia de otras lipoproteínas, la LpX no contiene ApoB, lo cual evita su captación por los receptores hepáticos de LDL y facilita su acumulación en el plasma. Además, la LpX no inhibe la HMG-CoA reductasa, la enzima responsable de la síntesis de colesterol en el hígado, lo que provoca una producción continua de colesterol. Este ciclo contribuye a una hipercolesterolemia persistente, señalando la importancia de explorar tratamientos que reduzcan específicamente la LpX y normalicen el perfil lipídico en los pacientes colestásicos.

5.4. Limitaciones de los tratamientos actuales

El tratamiento de la dislipemia en colestasis es complejo debido a la resistencia de la LpX a las terapias convencionales. Las estatinas,

eficaces en otras formas de hipercolesterolemia, no muestran efectividad en estos pacientes porque la LpX no responde a la inhibición de la HMG-CoA reductasa. El UDCA, aunque mejora el flujo biliar, no siempre consigue reducir los niveles de LpX, y su eficacia puede variar según el tipo de colestasis y el estado hepático del paciente. La plasmaféresis ha mostrado ser útil en la reducción de colesterol y LpX, pero su efecto es temporal y requiere intervenciones repetidas, lo que limita su aplicabilidad a largo plazo. Estos resultados subrayan la necesidad de explorar nuevas opciones terapéuticas que actúen de forma específica y sostenida sobre la LpX.

5.5. Perspectivas futuras y áreas potenciales de investigación

Los hallazgos de esta revisión enfatizan la importancia de desarrollar terapias que reduzcan de manera eficaz la LpX en pacientes con colestasis. Entre las opciones prometedoras se encuentran los inhibidores del transportador ASBT, que podrían reducir la acumulación de ácidos biliares y, por ende, la LpX en el plasma. El uso de antioxidantes y ácidos biliares hidrofílicos también podría proteger el hígado del daño inducido por ácidos biliares tóxicos, contribuyendo a mejorar la función hepática. Además, la LpX muestra potencial como marcador diagnóstico en colestasis, permitiendo una monitorización de la progresión de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. La incorporación de su medición en la práctica clínica facilita un seguimiento más preciso y un manejo individualizado de los pacientes, optimizando el tratamiento de la colestasis.

6. Conclusión

Este trabajo ha analizado la relevancia de la lipoproteína X (LpX) en la colestasis, confirmando su papel en el aumento persistente del colesterol plasmático en esta condición. La acumulación de LpX, facilitada por su falta de ApoB, evita su eliminación por los mecanismos hepáticos habituales, complicando el tratamiento de la dislipemia en colestasis. Estos hallazgos subrayan la necesidad de tratamientos que aborden específicamente la LpX, ya que las terapias convencionales de reducción de colesterol, como

las estatinas, resultan insuficientes para gestionar eficazmente esta dislipemia.

Esta revisión presenta ciertas limitaciones. Los estudios revisados abarcan tipos de colestasis y poblaciones variadas, lo que puede contribuir a la variabilidad de los resultados. Además, las evidencias sobre la efectividad de tratamientos como el UDCA y la plasmaféresis en la reducción de LpX no son concluyentes, ya que presentan datos inconsistentes que limitan la generalización de los resultados. Esto resalta la necesidad de estudios adicionales que aborden estos tratamientos de manera más controlada.

7. Líneas futuras de investigación

Los hallazgos de esta revisión abren varias líneas de investigación. Sería importante explorar inhibidores del transportador de ácidos biliares (ASBT), ya que podrían contribuir a reducir la carga de ácidos biliares y, de forma indirecta, la LpX en el plasma. Otra posible dirección es el uso de antioxidantes y ácidos biliares hidrofílicos para proteger el hígado y mejorar el perfil lipídico. Además, se propone investigar la utilidad de la LpX como biomarcador para monitorizar el progreso de la colestasis y evaluar la respuesta a los tratamientos, lo cual podría facilitar un manejo terapéutico más preciso y adaptado a cada paciente.

En conclusión, la LpX se establece como un componente clave en la dislipemia colestásica, desempeñando un papel fundamental en la acumulación de colesterol en este contexto patológico. Su presencia no solo agrava el perfil lipídico, sino que también complica la respuesta a los tratamientos convencionales. Por lo tanto, el desarrollo de terapias que se enfoquen en su reducción específica podría mejorar el manejo clínico de esta condición de manera significativa, ofreciendo un enfoque más eficaz para controlar los niveles de colesterol en pacientes con colestasis. Además, futuras investigaciones orientadas a comprender mejor los mecanismos de formación y eliminación de la LpX podrían abrir nuevas vías terapéuticas y contribuir a una mejor calidad de vida para estos pacientes.

8. Referencias

1. Chen Z, Huang X, Han N, Guo Y, Chen J, Ning Y, Zhang M. Total cholesterol concentration predicts the effect of plasmapheresis on hypertriglyceridemic acute pancreatitis: a retrospective case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2021 Jan 6;21(1):3.
2. Pérez Fernández T, López Serrano P, Tomás E, Gutiérrez ML, Lledó JL, Cacho G, Santander C, Fernández Rodríguez CM. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Jan;96(1):60-73.
3. Larar GN, Tumei SS. Intrahepatic versus extrahepatic cholestasis in hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med.* 1992 Jun;33(6):1186-90.
4. Walli AK, Seidel D. Role of lipoprotein-X in the pathogenesis of cholestatic hypercholesterolemia. Uptake of lipoprotein-X and its effect on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and chylomicron remnant removal in human fibroblasts, lymphocytes, and in the rat. *J Clin Invest.* 1984 Sep;74(3):867-79.
5. Merino Viveros M, Vega Piñero B, Gil Ares F, Guijarro de Armas MG, Montaña Martínez JM, Navea Aguilera C. La X de las dislipemias [The X of dyslipemias]. *Nutr Hosp.* 2014 Apr 1;29(4):953-5.
6. Garcia E, Shalurova I, Matyus SP, Freeman LA, Neufeld EB, Sampson ML, Zubirán R, Wolska A, Remaley AT, Otvos JD, Connelly MA. A High-Throughput NMR Method for Lipoprotein-X Quantification. *Molecules.* 2024 Jan 23;29(3):564.,
7. Laggner P, Glatter O, Müller K, Kratky O, Kostner G, Holasek A. The lipid bilayer structure of the abnormal human plasma lipoprotein X. An X-ray small-angle-scattering study. *Eur J Biochem.* 1977 Jul 1;77(1):165-71.
8. Chang PY, Lu SC, Su TC, Chou SF, Huang WH, Morrisett JD, Chen CH, Liao CS, Lee YT. Lipoprotein-X reduces LDL atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation. *J Lipid Res.* 2004 Nov;45(11):2116-22.
9. Kattah L, Gómez A, Gutiérrez S, Puerto K, Moreno-Pallares ED, Jaramillo A, Mendivil CO. Hypercholesterolemia Due to Lipoprotein X:

- Case Report and Thematic Review. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2019 Sep 29;12:1179551419878687.
10. Phatlhane DV, Zemlin AE. Severe hypercholesterolemia mediated by lipoprotein X in a patient with cholestasis. Ann Hepatol. 2015 Nov-Dec;14(6):924-8.
 11. Huygen LPM, Westerink J, Mol GC, Bemelmans RHH. When LDL Cholesterol Is Not LDL Cholesterol: LpX, A Clinical Lesson. JACC Case Rep. 2022 Jun 1;4(11):690-693.
 12. Ha J, Lee SG, Kim JH. Lipoprotein X Detected in a Case of Hypercholesterolemia Associated With Chronic Cholangiohepatitis. Ann Lab Med. 2017 Nov;37(6):550-552.
 13. Ćwiklińska A, Mickiewicz A, Kowalski R, Kortas-Stempak B, Kuchta A, Mucha K, Makowiecki M, Gliwińska A, Lewandowski K, Pączek L, Fijałkowski M, Gruchała M, Jankowski M. Detection of Lipoprotein X (LpX): A challenge in patients with severe hypercholesterolaemia. J Med Biochem. 2020 Sep 2;39(3):283-289.
 14. Sequeira C, Coelho M, Costa Santos I, Ramos Lopes S, Mangualde J, Oliveira AP. Severe Hypercholesterolemia Mediated by Lipoprotein X in an Immunosuppressed Patient: A Case Report. GE Port J Gastroenterol. 2022 Oct 31;30(5):398-402.
 15. Mok JY, Burkle J. Lipoprotein-X: A Case of Falsely Elevated LDL Hypercholesterolemia. JACC Case Rep. 2023 Mar 28;13:101799.
 16. Azad F, Mughaedh NA, Alloghbi A, Tawhari I. Hypercholesterolemia due to lipoprotein-X manifesting as pseudohyponatremia in a patient with cholestasis. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2023 Jan 9;36(2):222-223.
 17. Withrow L, Christensen C. LIPOPROTEIN X HYPERLIPIDEMIA: A RARE CAUSE OF PSEUDOHYPONATREMIA. JACC. 2024 Apr, 83 (13_Supplement):4202.
 18. Weintraub S, Gandhi S, Gianos E, Thomas R, Hirsh BJ. et al. THE GREAT LIPID MIMICKER: A CASE OF LIPOPROTEIN X HYPERLIPIDEMIA FROM DRUG INDUCED CHOLESTATIC LIVER INJURY. JACC. 2023 Mar, 81 (8_Supplement):2754.

19. Abouleish Y, Sill J. (PSEUDO)HYPONATREMIA SECONDARY TO LIPOPROTEIN X. *Chest*. 2020;158(4):A972.
20. Petrie E, Hoppmann NA, Wilcox CM, Al Diffalha S, Gray ME. Gastric Xanthomatosis Secondary to Lipoprotein X in Primary Biliary Cholangitis. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022 Jan-Dec;10:23247096221089488.
21. Caballero-Camino FJ, Rodrigues PM, Wångsell F, Agirre-Lizaso A, Olaizola P, Izquierdo-Sanchez L, Perugorria MJ, Bujanda L, Angelin B, Straniero S, Wallebäck A, Starke I, Gillberg PG, Strängberg E, Bonn B, Mattsson JP, Madsen MR, Hansen HH, Lindström E, Åkerblad P, Banales JM. A3907, a systemic ASBT inhibitor, improves cholestasis in mice by multiorgan activity and shows translational relevance to humans. *Hepatology*. 2023 Sep 1;78(3):709-726.
22. Pablo Arab J, Cabrera D, Arrese M. Bile Acids in Cholestasis and its Treatment. *Ann Hepatol*. 2017 Nov;16 Suppl 1:S53-S57.
23. Hatano R, Kawaguchi K, Togashi F, Sugata M, Masuda S, Asano S. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Intrahepatic Cholestasis Independent of Biliary Bicarbonate Secretion in *Vil2^{kd/kd}* Mice. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(1):34-42.
24. Tokaç M, Aydin S, Taner G, Özkardeş AB, Yavuz Taşlipinar M, Doğan M, et al. Hepatoprotective and antioxidant effects of lycopene in acute cholestasis. *Turk J Med Sci*. 2015;45:857-64.
25. Parés A, Shiffman M, Vargas V, Invernizzi P, Malecha ES, Liberman A, et al. Reduction and stabilization of bilirubin with obeticholic acid treatment in patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int*. mayo de 2020;40(5):1121-9.
26. Fuchs CD, Dixon ED, Hendriks T, Mlitz V, Wahlström A, Ståhlman M, Scharnagl H, Stojakovic T, Binder CJ, Marschall HU, Trauner M. Tetrahydroxylated bile acids improve cholestatic liver and bile duct injury in the *Mdr2^{-/-}* mouse model of sclerosing cholangitis via immunomodulatory effects. *Hepatol Commun*. 2022 Sep;6(9):2368-2378.
27. Woolbright BL, Jaeschke H. Therapeutic targets for cholestatic liver injury. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(4):463-75.

28. Girard J, Wagner C, Ravi S, Agarwal M, Bril F. Hypercholesterolemia After COVID-19: Time to Include Lipoprotein X Among the Differential Diagnoses. *AACE Clin Case Rep.* 2023 Mar-Apr;9(2):35-38.

