

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS: INTRODUCCIÓN

Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas esenciales para el transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles. Hasta hace poco tiempo, los trastornos de las lipoproteínas eran de la incumbencia de los lipidólogos, pero la demostración de que el tratamiento liporredutor reduce en grado importante las complicaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) han llevado el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos al dominio del internista general. Las consecuencias metabólicas relacionadas con los cambios en la dieta y en el modo de vida han aumentado el número de individuos hiperlipidémicos que podrían beneficiarse del tratamiento liporredutor. El desarrollo de agentes farmacológicos seguros, eficaces y bien tolerados ha expandido considerablemente el arsenal terapéutico que el médico tiene a su disposición para tratar los trastornos del metabolismo de los lípidos. Así, el diagnóstico y el tratamiento apropiado de estos trastornos son decisivamente importantes en el ejercicio de la medicina. En el presente capítulo se revisan la fisiología normal de las lipoproteínas, la fisiopatología de los trastornos conocidos que afectan a un solo gen en el metabolismo de las lipoproteínas, los factores ambientales que influyen en el metabolismo de las lipoproteínas y los métodos prácticos para su diagnóstico y tratamiento.

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

CLASIFICACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son complejos de gran tamaño, en su mayor parte esféricos, que transportan lípidos (principalmente triglicéridos, ésteres colesterilo y vitaminas liposolubles) a través de los líquidos del organismo (plasma, líquido intersticial y linfa) hacia los tejidos y desde los mismos. Las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en la absorción del colesterol de los alimentos, los ácidos grasos de cadena larga y las vitaminas liposolubles, el transporte de triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles desde el hígado hasta los tejidos periféricos y el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado.

Las lipoproteínas contienen un núcleo de lípidos hidrófobos (triglicéridos y ésteres colesterilo) rodeados por lípidos hidrófilos (fosfolípidos, colesterol no esterificado) y por proteínas que interactúan con los líquidos corporales. Las lipoproteínas del plasma se dividen en cinco clases principales, basadas en sus densidades relativas ([fig. 335-1](#) y [cuadro 335-1](#)): quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (*intermediate-density lipoproteins*, IDL), lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) y lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL). Cada clase de lipoproteínas comprende una familia de partículas que tienen variaciones leves en densidad, tamaño, migración durante la electroforesis y composición proteínica. La densidad de una lipoproteína está determinada por la cantidad de lípido y proteína por partícula. Las lipoproteínas de alta densidad son las menores y más densas de las lipoproteínas, en tanto que los quilomicrones y las VLDL son las partículas de lipoproteína de mayor tamaño y menos densas. La mayor parte de los triglicéridos es transportada en quilomicrones o VLDL y la mayor parte del colesterol es transportada en forma de ésteres colesterilo en las LDL y las lipoproteínas de alta densidad.

FIGURA 335-1. Densidad y distribución según tamaño de las principales clases de partículas de lipoproteína. Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo con su densidad y tamaño, los cuales guardan una relación inversa. VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Se requieren las apolipoproteínas para el ensamble y la estructura de las lipoproteínas ([cuadro 335-2](#)). Las apolipoproteínas también sirven para activar enzimas importantes en el metabolismo de las lipoproteínas y para mediar su fijación a los receptores de la superficie. La ApoA-I, que es sintetizada en el hígado y en el intestino, se encuentra prácticamente en todas las partículas de HDL. La ApoA-II es la segunda apolipoproteína de HDL más abundante y se halla en casi dos tercios de todas las partículas de HDL. La ApoB es la principal proteína estructural de quilomicrones, VLDL, IDL y LDL; todas las partículas de lipoproteína contienen una molécula de ApoB, sea ApoB-48 (quilomicrones) o ApoB-100 (VLDL, IDL o LDL). El hígado humano sintetiza únicamente ApoB-100 y el intestino elabora ApoB-48, que deriva del mismo gen mediante la edición del mRNA. La ApoE se encuentra en múltiples copias en quilomicrones, VLDL y IDL y desempeña un papel decisivo en el metabolismo y en la depuración de las partículas ricas en triglicéridos. Tres apolipoproteínas de la serie C (apoC-I, -II y -III) también participan en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las demás apolipoproteínas se enuncian en [el cuadro 335-2](#).

TRANSPORTE DE LÍPIDOS ALIMENTARIOS (VÍA EXÓGENA)

La vía exógena del metabolismo de las lipoproteínas permite el transporte eficiente de los lípidos alimentarios ([fig. 335-2](#)). Los triglicéridos alimentarios son hidrolizados por lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y son emulsificados con ácidos biliares para formar micelas. El colesterol y el retinol de los alimentos son esterificados (por la adición de un ácido graso) en el enterocito para formar ésteres colesterilo o ésteres retinil, respectivamente. Los ácidos grasos de cadena más larga (>12 carbonos) son incorporados a los triglicéridos y empacados con ApoB-48, ésteres colesterilo, ésteres retinil, fosfolípidos y colesterol para formar quilomicrones. Los quilomicrones que se van generando son secretados hacia la linfa intestinal y luego descargados directamente en la circulación generalizada, donde experimentan múltiples cambios en los tejidos periféricos antes de llegar al hígado. Las partículas encuentran lipasa de lipoproteína (*lipoprotein lipase*, LPL), la cual está anclada a los proteoglicanos que revisten las superficies del endotelio capilar del tejido adiposo, el corazón y el músculo estriado ([fig. 335-2](#)). Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la LPL, con liberación de ácidos grasos libres; la ApoC-II, que es transferida por los quilomicrones de la circulación, actúa como un cofactor para LPL en esta reacción. Los ácidos grasos libres liberados son captados por los miocitos o adipocitos adyacentes y oxidados o reesterificados y almacenados en forma de triglicérido. Algunos ácidos grasos libres fijan albúmina y son transportados a otros tejidos, ante todo al hígado. Las partículas de quilomicron se retraen progresivamente de tamaño conforme el núcleo hidrófobo es hidrolizado y los lípidos hidrófilos (colesterol y fosfolípidos) de la superficie de la partícula son transferidos a las HDL. Las partículas resultantes, menores, más ricas en éster de colesterol, se denominan *remanentes de quilomicron*. Las partículas remanentes son retiradas rápidamente de la circulación por el hígado mediante un proceso que requiere ApoE. En consecuencia, en todo caso quedan pocos quilomicrones presentes en la sangre después de un ayuno de 12 h de duración, excepto en individuos con trastornos en el metabolismo de los quilomicrones.

FIGURA 335-2. Las vías metabólicas exógenas y endógenas de las lipoproteínas. La vía exógena transporta lípidos alimentarios a la periferia y al hígado. La vía exógena transporta lípidos hepáticos a la periferia. LPL, lipasa de lipoproteína; FFA, ácidos grasos libres (*free fatty acids*); VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteína de baja densidad.

TRANSPORTE DE LÍPIDOS HEPÁTICOS (VÍA ENDÓGENA)

La *vía endógena del metabolismo de las lipoproteínas* representa la secreción hepática del metabolismo de VLDL a IDL y LDL ([fig. 335-2](#)). Las partículas de VLDL semejan a los quilomicrones en cuanto a su composición de proteínas pero contienen apoB-100, más que apoB-48, y tienen un mayor índice de colesterol a triglicérido (alrededor de 1 mg de colesterol por cada 5 mg de triglicéridos). Los triglicéridos de las VLDL derivan predominantemente de la esterificación de los ácidos grasos de cadena larga. El empaquetamiento de los triglicéridos hepáticos con los otros componentes importantes de la partícula de VLDL naciente (apoB-100, ésteres colesterilo, fosfolípidos y vitamina E) requiere la acción de la enzima proteína de transporte microsómico (*microsomal transfer protein*, MTP). Después de su secreción hacia el plasma, las VLDL adquieren múltiples copias de apoE y apolipoproteínas de la serie C. Los triglicéridos de VLDL son hidrolizados por LPL, ante todo en tejidos muscular y adiposo. Conforme los remanentes de VLDL experimentan hidrólisis adicional, siguen encogiéndose y se convierten en *IDL*, las cuales contienen cantidades similares de colesterol y triglicéridos. El hígado retira entre 40 y 60% de los remanentes de VLDL y IDL mediante endocitosis mediada por el receptor a LDL a través de la unión a la apoE. La IDL restante es remodelada por la lipasa hepática (*hepatic lipase*, HL) para formar LDL; durante este proceso, la mayor parte del triglicérido de la partícula es hidrolizada y todas las apolipoproteínas excepto apoB-100 son transmitidas a otras lipoproteínas. El colesterol de las LDL constituye casi 70% del colesterol plasmático en la mayoría de los individuos. Aproximadamente 70% de las LDL de la circulación son despejadas mediante endocitosis mediada por el receptor a LDL en el hígado. La lipoproteína (a) (Lp[a]) es una lipoproteína similar a las LDL en cuanto a composición de lípido y proteína, pero contiene una proteína adicional denominada apolipoproteína (a) (apo[a]). La apo(a) es sintetizada en el hígado y adherida a la apoB-100 mediante un enlace disulfuro. Se desconoce el mecanismo por el cual la Lp(a) es retirada de la circulación.

METABOLISMO DE LAS HDL Y TRANSPORTE INVERSO DE COLESTEROL

Todas las células nucleadas sintetizan colesterol, pero sólo los hepatocitos pueden metabolizar de manera eficiente y excretar el colesterol del organismo. La vía predominante de la eliminación de colesterol es mediante la excreción hacia la bilis, sea en forma directa o tras su conversión a ácidos biliares. El colesterol de las células periféricas es transportado desde las membranas plasmáticas de dichas células hasta el hígado por un proceso mediado por las HDL y denominado *transporte inverso de colesterol* ([fig. 335-3](#)).

FIGURA 335-3. Metabolismo de las HDL y transporte inverso de colesterol. Esta vía transporta el exceso de colesterol desde la periferia de nuevo al hígado para su excreción en la bilis. El hígado y el intestino producen HDL nacientes. El colesterol libre es adquirido por macrófagos y otras células periféricas y esterificado por LCAT, formando HDL madura. El colesterol unido a HDL puede ser captado selectivamente por el hígado a través de SR-B1. Como alternativa, el éster colesterilo de HDL puede ser transferido por CETP desde las HDL hasta las VLDL y los quilomicrones, que luego pueden ser captados por el hígado. LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; CETP, proteína de transferencia de ésteres colesterilo; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDLR, receptor de lipoproteína de baja densidad; TG, triglicéridos.

Las partículas de HDL nacientes son sintetizadas por el intestino y el hígado. Las partículas de HDL discoideas recién formadas contienen apoA-I y fosfolípidos (principalmente lecitina) pero rápidamente adquieren colesterol no esterificado y fosfolípidos adicionales de los tejidos periféricos al transportarse por la proteína de cartucho de unión a trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) de la proteína de membrana A1 (*ATP-binding cassette protein A1*, ABCA1). Una vez incorporado en la partícula de HDL, el colesterol es esterificado por la aciltransferasa de lecitina y colesterol (*lecithin-cholesterol acyltransferase*, LCAT), una enzima del plasma vinculada a HDL. Conforme las HDL adquieren más ésteres colesterilo, se vuelven esféricas y apolipoproteínas y lípidos adicionales son transmitidos a las partículas desde las superficies de quilomicrones y VLDL durante la lipólisis.

El colesterol de las HDL es transportado a los hepatocitos por una vía indirecta y una directa. Los ésteres colesterilo de las HDL se transfieren a lipoproteínas que contienen apoB en intercambio por triglicérido, por acción de la proteína de transporte de ésteres colesterilo (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP). Los ésteres colesterilo luego son retirados de la circulación mediante endocitosis mediada por el receptor de LDL. El colesterol de las HDL también puede ser captado directamente por los hepatocitos a través de la clase de receptores depuradores BI (*scavenger receptor class BI*, SR-BI), un receptor de la superficie celular que media el transporte selectivo de lípidos hacia las células.

Las partículas de HDL sufren una remodelación considerable dentro del compartimiento plasmático a medida que transportan lípidos y proteínas a las lipoproteínas y células. Por ejemplo, después del intercambio de lípido mediado por CETP, las HDL enriquecidas con triglicérido se convierten en un sustrato para la HL, la cual hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos para generar partículas de HDL menores.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

La identificación y caracterización de los genes que intervienen en las formas genéticas de la hiperlipidemia han esclarecido aspectos moleculares importantes de las misiones esenciales de apolipoproteínas, enzimas y receptores en el metabolismo de los lípidos.

TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA BIOSÍNTESIS DE LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENE APOB COMO CAUSA DE NIVELES PLASMÁTICOS BAJOS DE COLESTEROL (CAUSA CONOCIDA)

La síntesis y secreción de lipoproteínas que contienen apoB en los enterocitos de la parte proximal del intestino delgado y en los hepatocitos interviene en una serie compleja de eventos que coordinan el acoplamiento de diversos lípidos con apoB-48 y apoB-100, respectivamente.

Abetalipoproteinemias

La abetalipoproteinemia es una enfermedad autosómica rara causada por mutaciones en el gen que codifica MTP, la cual transfiere lípidos a los quilomicrones nacientes y VLDL en el intestino y el hígado respectivamente. Los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos son muy bajos en este trastorno y no se detectan quilomicrones, VLDL, LDL o apoB. Los padres de los pacientes con abetalipoproteinemia (que son heterocigotos obligados) tienen niveles plasmáticos normales de lípidos y apoB. La abetalipoproteinemia por lo general se presenta en las primeras etapas de la infancia con diarrea y deficiencia para medrar y clínicamente se caracteriza por absorción deficiente de grasas, degeneración espinocerebelosa, retinopatía pigmentada y acantocitosis. Las manifestaciones neurológicas iniciales son pérdida de los reflejos tendinosos profundos, a lo cual acompaña una

disminución de la sensación vibratoria y propioceptiva de la parte distal de las extremidades inferiores, disimetría, ataxia y desarrollo de una marcha espástica, a menudo hacia el tercer o cuarto decenio de vida. Los pacientes con abetalipoproteinemia desarrollan también una retinopatía pigmentada progresiva que se manifiesta por una disminución de la visión nocturna y para los colores, después de lo cual ocurren reducciones en la agudeza visual diurna y al final avanza hasta una virtual ceguera. La presencia de degeneración espinocerebelosa y retinopatía pigmentada en esta enfermedad ha dado por resultado el diagnóstico erróneo de ataxia de Friedreich. En contados casos, los pacientes con abetalipoproteinemia desarrollan una cardiomiopatía con arritmias letales concomitantes.

La mayor parte de las manifestaciones clínicas de la abetalipoproteinemia resultan de defectos en la absorción y el transporte de vitaminas liposolubles. La vitamina E y los ésteres retinil normalmente son transportados desde los enterocitos hasta el hígado por los quilomicrones y la vitamina E depende de las VLDL para su transporte fuera del hígado y hacia la circulación. Los pacientes con abetalipoproteinemia tienen una notable deficiencia de vitamina E y también deficiencia leve a moderada de vitamina A y vitamina K. El tratamiento de la abetalipoproteinemia consiste en una dieta baja en grasas, rica en calorías y enriquecida con vitaminas que conlleva grandes dosis suplementarias de vitamina E. Es indispensable comenzar el tratamiento a la brevedad para evitar el desarrollo de secuelas neurológicas.

Hipobetalipoproteinemia familiar

La hipobetalipoproteinemia homocigota familiar se caracteriza por un cuadro clínico similar a la abetalipoproteinemia, pero su herencia es autosómica codominante. La enfermedad puede diferenciarse de la abetalipoproteinemia en virtud de que los padres de los probandos con este trastorno tienen niveles de LDL-C y apoB en plasma que ascienden a menos de 50% de los valores normales. Las mutaciones en el gen que codifica apoB-100 que interfieren con la síntesis de proteína son causas comunes de estos trastornos. Estos enfermos, al igual que aquéllos con abetalipoproteinemia, deberán remitirse a centros especializados para confirmar el diagnóstico y brindar el tratamiento apropiado.

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL CATABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB Y QUE CAUSAN ELEVACIÓN EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLESTEROL (CAUSA CONOCIDA)

Los defectos de un solo gen pueden ocasionar la acumulación de clases específicas de partículas de lipoproteína. Las mutaciones en los genes que codifican proteínas decisivas en el metabolismo y depuración de las lipoproteínas que contienen apoB producen hiperlipoproteinemias tipo I (quilomicronemia), II (elevaciones en las LDL) y tipo III (elevaciones en las IDL) ([cuadro 335-3](#)).

Deficiencia de lipasa de lipoproteína y apoC-II (síndrome de quilomicronemia familiar; hiperlipoproteinemia tipo I)

Se requieren las LPL para la hidrólisis de triglicéridos en los quilomicrones y VLDL. La apoC-II es un cofactor para las LPL ([fig. 335-2](#)). La deficiencia genética de LPL o apoC-II da por resultado alteraciones en la lipólisis y elevaciones profundas en los quilomicrones plasmáticos. Estos pacientes también presentan elevaciones de las VLDL plasmáticas, pero predomina la quilomicronemia. En condiciones normales, los quilomicrones son deslipidizados y retirados de la circulación al cabo de 12 h después de la última comida, pero en los pacientes con deficiencia de LPL, los quilomicrones ricos en triglicéridos persisten en la circulación por algunos días. El plasma en ayuno es turbio y si se deja a una temperatura de 4°C durante algunas horas, los quilomicrones flotarán en la parte superior y

formarán un sobrenadante cremoso. En estos trastornos, denominados *síndromes de quilomicronemia familiar*, los niveles de triglicérido en ayuno casi siempre son mayores de 11.3 $\mu\text{mol/L}$ (1 000 mg/100 ml). Los niveles de colesterol en ayuno también suelen estar altos, pero en grado mucho menor.

La deficiencia de LPL es autosómica recesiva y tiene una frecuencia en la población de aproximadamente una persona afectada en un millón. La deficiencia de apoC-II también es recesiva en su tipo de herencia y es incluso menos común que la deficiencia de LPL. Múltiples mutaciones en los genes para LPL y apoC-II causan estas enfermedades. Los heterocigotos para LPL obligados tienen niveles plasmáticos de triglicéridos normales o muestran elevaciones leves a moderadas, en tanto que los individuos heterocigotos para la mutación en apoC-II no son hipertrigliceridémicos.

Tanto la deficiencia de LPL como la de apoC-II por lo general se presentan en la infancia con crisis recurrentes de dolor abdominal intenso vinculado a pancreatitis aguda. En el examen fundoscópico, los vasos sanguíneos de la retina son opalescentes (*lipemia retinal*). Los xantomas eruptivos, que son pequeñas pápulas de color blanco amarillento, a menudo aparecen en racimos en dorso, nalgas y superficies extensoras de brazos y las piernas. Estas lesiones cutáneas típicamente indoloras se vuelven pruriginosas conforme avanzan. La hepatosplenomegalia resulta de la captación de quilomicrones de la circulación por las células reticuloendoteliales en el hígado y el bazo. Por razones desconocidas, algunos pacientes con quilomicronemia persistente y acentuada nunca desarrollan pancreatitis, xantomas eruptivos ni hepatosplenomegalia. No se ha demostrado de forma fehaciente que la ASCVD prematura sea una característica de los síndromes de quilomicronemia familiar.

Los diagnósticos de deficiencia de LPL y apoC-II se establecen enzimáticamente mediante el análisis de la actividad lipolítica de triglicéridos en el plasma tras la acción de la heparina. Se obtiene una muestra de sangre después de una inyección de heparina intravenosa para liberar las lipasas ligadas al endotelio. La actividad de LPL está reducida profundamente tanto en la deficiencia de LPL como en la de apoC-II; en los pacientes con esta última deficiencia, la adición de plasma normal (una fuente de apoC-II) previa a la adición de heparina normaliza la actividad de LPL, pero esta corrección no ocurre en pacientes con deficiencia de lipasa de lipoproteína.

La principal intervención terapéutica en los síndromes de quilomicronemia familiar es la restricción de grasas alimentarias (a un mínimo de 15 g/día) y los suplementos de vitaminas liposolubles. La interconsulta con un dietista certificado que esté familiarizado con este trastorno es esencial. La suplementación calórica con triglicéridos de cadena media, los cuales se absorben directamente hacia la circulación portal, es de utilidad, pero puede acompañarse de fibrosis hepáticas cuando se utiliza por períodos prolongados. Cuando la restricción de las grasas en la alimentación por sí sola no da resultado para resolver la quilomicronemia, los aceites de pescado han sido eficaces en algunos pacientes. En los enfermos con deficiencia de apoC-II, la apoC-II puede proporcionarse mediante infusión de plasma fresco congelado para resolver la quilomicronemia. El tratamiento de las mujeres con síndrome de quilomicronemia familiar constituye un reto especial durante el embarazo, ya que en éste aumenta la producción de VLDL. Puede requerirse plasmaféresis si se desarrolla pancreatitis y la quilomicronemia no responde a la dietoterapia.

Deficiencia de lipasa hepática

La HL es un miembro de la misma familia de genes que la LPL e hidroliza triglicéridos y fosfolípidos en remanentes de lipoproteínas y en HDL. La deficiencia de HL es un trastorno autosómico recesivo muy raro que se caracteriza por ascenso de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos (hiperlipidemia mixta), debida a la acumulación de remanentes de lipoproteína. La HDL-C es normal o

está elevada. El diagnóstico se confirma determinando la actividad de HL en plasma después de añadir heparina. Debido al pequeño número de pacientes con deficiencia de HL, se desconoce la relación entre este defecto genético y la ASCVD, pero se recomienda el tratamiento liporreductor.

Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipoproteinemia tipo III)

Al igual que la deficiencia de HL, la disbetalipoproteinemia familiar (*familial dysbetalipoproteinemia*, FDBL) (llamada también *hiperlipoproteinemia tipo III* o *enfermedad amplia familiar beta*) se caracteriza por hiperlipidemia mixta debida a la acumulación de partículas de remanentes de lipoproteínas. La ApoE se encuentra en múltiples copias en los remanentes de quilomicrón y VLDL y media su eliminación por medio de los receptores de lipoproteína de los hepatocitos ([fig. 335-2](#)). La FDBL se debe a variaciones genéticas de la apoE que interfieren en su capacidad para unirse a los receptores de lipoproteínas. El gen de *APOE* es polimórfico en su secuencia y da por resultado la expresión de tres isoformas comunes: apoE3, apoE2 y apoE4. Aunque el alelo apoE4 se vincula con niveles de LDL-C levemente más altos y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD), no guarda relación con FDBL. Los pacientes con apoE4 tienen una mayor frecuencia de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. La ApoE2 muestra menor afinidad por el receptor a las LDL; por tanto, los remanentes de quilomicrón y de VLDL que contienen apoE2 son retirados del plasma a una velocidad más lenta. Los individuos que son homocigotos para el alelo E2 (el genotipo E2/E2) comprenden el subgrupo más común de pacientes con disbetalipoproteinemia familiar.

Aproximadamente 1% de la población general es homocigoto para apoE2/E2 pero sólo una pequeña minoría de estos individuos desarrolla FDBL. En la mayor parte de los casos, un factor adicional identificable precipita el desarrollo de hiperlipoproteinemia. Los factores desencadenantes más comunes son una dieta rica en calorías y en grasas, diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, nefropatía, deficiencia de estrógeno, consumo de alcohol o la presencia de otra forma genética de hiperlipidemia, muy comúnmente hiperlipidemia combinada familiar (*familial combined hyperlipidemia*, FCHL) o hipercolesterolemia familiar (*familial hypercholesterolemia*, FH). Mutaciones raras en apoE producen formas dominantes de FDBL; en ese caso, la hiperlipidemia se manifiesta por completo en el estado heterocigoto.

Los pacientes con FDBL por lo general se presentan en la adultez con xantomas y cardiopatía coronaria y vasculopatía periférica prematuras. La enfermedad rara vez se manifiesta en las mujeres antes de la menopausia. Dos tipos distintivos de xantomas se observan en los pacientes con FDBL: xantomas tuberoeruptivos y palmares. Los *xantomas tuberoeruptivos* comienzan como racimos de pequeñas pápulas en codos, rodillas y nalgas y pueden crecer hasta alcanzar el tamaño de pequeñas uvas. Los *xantomas palmares* (llamados alternativamente *xantomata striata palmaris*) son pigmentaciones de color blanco amarillento que se presentan en los pliegues en las palmas. En la FDBL, los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos se elevan en un grado relativamente similar hasta que los niveles de triglicéridos llegan a alrededor de 5.6 mol/L (casi 500 mg/100 ml) y luego las cifras de triglicéridos tienden a ser mayores que las de colesterol.

El método tradicional para el diagnóstico de este trastorno es utilizar la electroforesis de lipoproteínas; en la FDBL, los remanentes de lipoproteínas se acumulan en una banda beta amplia. Los métodos preferentes para confirmar el diagnóstico de FDBL consisten en medir la VLDL-C mediante ultracentrifugación y calcular el índice de VLDL-C:triglicérido plasmático total; un índice >0.30 es compatible con el diagnóstico de FDBL. Los métodos de proteínas (identificación de fenotipo de apoE) o los basados en el DNA (identificación del genotipo de la apoE) pueden realizarse para confirmar la homocigosidad para apoE2. Sin embargo, la ausencia del genotipo apoE2/2 no descarta el diagnóstico

de FDBL, ya que otras mutaciones en apoE pueden causar este trastorno.

Dado que la FDBL conlleva un mayor riesgo de ASCVD prematura, deberá tratarse de manera radical. Otros estados metabólicos que pueden agravar la hiperlipidemia (véase antes en el presente capítulo) deberán tratarse de manera activa. Es típico que los pacientes con FDBL respondan muy bien a la dieta y pueden responder espectacularmente a la reducción de peso y a las dietas bajas en colesterol y en grasas. Puede reducirse la ingesta de alcohol. En las mujeres posmenopáusicas con FDBL, la dislipidemia responde al tratamiento reconstitutivo de estrógeno. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, los fibratos y la niacina, en general son eficaces en el tratamiento de FDBL, y a veces se requiere farmacoterapia combinada.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno autosómico dominante caracterizado por elevación en los niveles plasmáticos de LDL-C con triglicéridos normales, xantomas en los tendones y aterosclerosis coronaria prematura. La hipercolesterolemia familiar es causada por >750 mutaciones en el gen del receptor a LDL y es más frecuente en determinadas poblaciones, como en sudafricanos de origen holandés, libaneses cristianos y francocanadienses, debido al efecto fundador. Los niveles altos de LDL-C en la hipercolesterolemia familiar se deben al catabolismo retardado de las LDL y sus partículas precursoras en la sangre, que da por resultado mayores tasas de producción de LDL. Hay un importante efecto de dosis génica, por cuanto los individuos con dos alelos de receptor a LDL mutados (homocigotos para FH) son afectados con mucha mayor frecuencia que aquéllos con un alelo mutante (heterocigotos FH).

La hipercolesterolemia familiar homocigota ocurre en cerca de una por cada millón de personas en todo el mundo. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota pueden clasificarse en uno de dos grupos, según la magnitud de la actividad del receptor de LDL medida en sus fibroblastos cutáneos: pacientes con <2% de la actividad normal del receptor de LDL (receptor negativo) y pacientes con 2 a 25% de actividad normal del receptor de LDL (receptor defectuoso). La mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota presentan desde la infancia xantomas cutáneos en manos, muñecas, codos, rodillas, tobillos o nalgas. El arco corneal es común y algunos enfermos desarrollan xantelasmas. Los niveles totales de colesterol suelen ser >12.93 mmol/L (500 mg/100 ml) y pueden ser mayores de 25.86 mmol/L (1 000 mg/100 ml). La aterosclerosis acelerada es una complicación devastadora de la hipercolesterolemia familiar homocigota y puede dar por resultado discapacidad y muerte en la infancia. La aterosclerosis a menudo se desarrolla primero en el arco aórtico y puede ocasionar estenosis valvular o supra valvular aórtica y es típico que se extienda hacia los orificios coronarios. Los niños con hipercolesterolemia familiar homocigota a menudo sufren una enfermedad vascular sintomática antes de la pubertad, cuando los síntomas pueden ser atípicos y es común la muerte súbita. Los pacientes con receptor negativo no tratados y con hipercolesterolemia familiar homocigota rara vez sobreviven después del segundo decenio; los individuos con defectos en el receptor a LDL poseedores de un receptor defectuoso tienen un mejor pronóstico, pero por lo general desarrollan una vasculopatía aterosclerótica clínicamente evidente hacia los 30 años de edad y a menudo, mucho más pronto. La enfermedad de la carótida y de la femoral se desarrolla más tarde en la vida y no suele ser de trascendencia clínica.

Se investigarán con cuidado los antecedentes familiares y se medirán los niveles de lípidos plasmáticos en los padres y en otros parientes de primer grado de pacientes con FH homocigota. El diagnóstico puede confirmarse obteniendo una biopsia cutánea y determinando la actividad del receptor de LDL en los fibroblastos de piel cultivados o mediante la cuantificación del número de receptores de LDL en las

superficies de los linfocitos, utilizando una tecnología de selección celular.

El tratamiento combinado con un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un secuestrador de ácidos biliares a veces produce reducciones modestas de los niveles plasmáticos de LDL-C en el homocigoto para FH. Los pacientes con FH homocigota invariablemente requieren tratamiento liporredutor adicional. Puesto que el hígado es, desde el punto de vista cuantitativo, el tejido más importante para la retirada de las LDL de la circulación mediante sus receptores de LDL, el trasplante hepático resulta eficaz para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C en este trastorno. Sin embargo, el trasplante de hígado conlleva riesgos sustanciales, entre los que se incluye la necesidad de inmunodepresión a largo plazo. El tratamiento actual indicado para la FH homocigota es la aféresis de LDL (un proceso en el que las partículas de LDL son retiradas selectivamente de la circulación), lo cual favorece la regresión de xantomas y puede ralentizar el avance de la aterosclerosis. El inicio de la aféresis de LDL deberá postergarse hasta aproximadamente los cinco años de edad, excepto cuando haya indicios de enfermedad vascular aterosclerótica.

La FH heterocigota es causada por la herencia de un alelo mutante de receptor a LDL y ocurre en casi una de cada 500 personas en todo el mundo, por lo que es uno de los trastornos monogénicos más comunes. Se caracteriza por elevación del LDL-C en el plasma (por lo general 5.17 a 10.34 $\mu\text{mol/L}$ [200 a 400 mg/100 ml]) y niveles de triglicéridos normales. Los pacientes con FH heterocigota tienen hipercolesterolemia desde el nacimiento, aunque la enfermedad a menudo no se detecta hasta la adultez, por lo general a causa de la búsqueda de hipercolesterolemia en los estudios de detección sistemáticos, la aparición de xantomas tendinosos o el desarrollo prematuro de cardiopatía aterosclerótica coronaria sintomática. Puesto que la enfermedad es codominante en su herencia y tiene una alta penetrancia (>90%), un progenitor y alrededor de 50% de los hermanos del paciente por lo general tendrán hipercolesterolemia. El antecedente familiar suele ser positivo para ASCVD prematura en una rama de la familia, ante todo entre los parientes del sexo masculino. Es común el arco corneal y los xantomas tendinosos que afectan al dorso de las manos, codos, rodillas y, sobre todo, los tendones de Aquiles, se presentan en cerca de 75% de los pacientes. La edad de comienzo de la ASCVD es muy variable y depende en parte del defecto molecular en el gen receptor a LDL y otros factores de riesgo cardíaco concomitantes. Los heterocigotos para FH con LP(a) plasmática elevada al parecer tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los varones no tratados con FH heterocigota tienen una posibilidad de cerca de 50% de sufrir infarto miocárdico antes de los 60 años de edad. Si bien la edad a la que comienza la cardiopatía aterosclerótica es más avanzada en las mujeres con hipercolesterolemia familiar, la cardiopatía coronaria es significativamente más frecuente en las mujeres con FH que en la población femenina general.

No se cuenta con prueba diagnóstica definitiva alguna para la FH heterocigota. Si bien los heterocigotos para FH tienden a mostrar recuentos reducidos del receptor de LDL en los fibroblastos cutáneos, hay una imbricación importante con los niveles de los fibroblastos normales. El diagnóstico clínico por lo general no es problemático, pero obliga a descartar un hipotiroidismo, un síndrome nefrótico o una hepatopatía obstructiva antes de comenzar el tratamiento.

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar deberán tratarse en forma intensiva para reducir los niveles plasmáticos de LDL-C. Es recomendable iniciar una dieta baja en colesterol y en grasas, pero los sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota inevitablemente requieren farmacoterapia liporredutora. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son muy eficaces en la hipercolesterolemia familiar heterocigota, induciendo a la regulación con incremento del alelo del receptor normal a LDL en el hígado. Muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota pueden lograr los valores

deseados de LDL-C tan sólo con el tratamiento mediante el inhibidor de la reductasa de HMG-CoA, pero a menudo se requiere una farmacoterapia combinada con adición de un secuestrador de ácido biliar o ácido nicotínico. Los individuos con hipercolesterolemia heterocigota que no pueden controlarse adecuadamente con farmacoterapia combinada son aptos para la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad.

Defecto familiar de la ApoB-100

El defecto familiar de la ApoB-100 (*familial defective apoB-100*, FDB) es un trastorno heredado en forma dominante que desde el punto de vista clínico semeja a la FH heterocigota. Se presenta con una frecuencia de casi uno por 1 000 habitantes en las poblaciones occidentales. La enfermedad se caracteriza por elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C con triglicéridos normales, xantomas tendinosos y mayor frecuencia de ASCVD prematura. El defecto familiar de la apoB-100 es causado por mutaciones en el dominio de la apoB-100 que se une al receptor de LDL. Casi todos los pacientes con FDB tienen sustituida una arginina con glutamina en la posición 3 500 en la apoB-100, aunque se ha comunicado que otras mutaciones más raras también producen esta enfermedad. A causa de la mutación en apoB-100, las LDL que se unen a su receptor con menos afinidad son retiradas de la circulación con menos rapidez. Los pacientes con FDB no pueden distinguirse clínicamente de los que tienen una hipercolesterolemia familiar heterocigota, si bien aquéllos con FDB por lo general tienen niveles plasmáticos de LDL-C más bajos que los heterocigotos para FH. La mutación del gen de apoB-100 puede detectarse directamente, pero en la actualidad el diagnóstico genético no es recomendable, ya que el tratamiento recomendado para la FDB y la FH heterocigota es idéntico.

Hipercolesterolemia autosómica recesiva

La hipercolesterolemia autosómica recesiva (*autosomal recessive hypercholesterolemia*, ARH) es un trastorno raro (excepto en Cerdeña) debido a mutaciones en una proteína (ARH) que interviene en la endocitosis hepática mediada por el receptor a LDL. La hipercolesterolemia autosómica recesiva semeja desde el punto de vista clínico a la hipercolesterolemia homocigota y se caracteriza por hipercolesterolemia, xantomas tendinosos y cardiopatía coronaria prematura. La hipercolesterolemia tiende a ser intermedia entre los niveles observados en homocigotos para FH y los de los heterocigotos para FH. La función del receptor de LDL en fibroblastos cultivados es normal y sólo está modestamente reducida, en tanto que la función del receptor de LDL en lipocitos y hepatocitos es insignificante. A diferencia de los homocigotos para FH, la hiperlipidemia responde parcialmente al tratamiento con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, pero estos pacientes por lo general requieren aféresis de LDL para reducir los niveles plasmáticos de LDL-C hasta las cifras aconsejadas.

Enfermedad de Wolman y enfermedad por almacenamiento de éster de colesterilo

La enfermedad de Wolman es un trastorno autosómico recesivo causado por una deficiencia completa de la lipasa ácida lisosómica. Después que las lipoproteínas de baja densidad son captadas por la superficie celular mediante endocitosis mediada por el receptor de LDL, son descargadas desde los endosomas hacia los lisosomas. En el medio ácido del endosoma, la partícula se disocia del receptor, el cual se recicla hacia la superficie celular. En el lisosoma, la apoB-100 es degradada y los ésteres colesterilo y los triglicéridos de LDL son hidrolizados por lipasa ácida lisosómica. Los pacientes con enfermedad de Wolman no logran hidrolizar los lípidos neutros, lo cual da por resultado su acumulación en el interior de las células. La enfermedad se presenta dentro de las primeras semanas de vida con hepatosplenomegalia, esteatorrea, calcificación suprarrenal e incapacidad para medrar. La

enfermedad suele ser fatal en el primer año de vida y puede diagnosticarse mediante la identificación de la actividad de la lipasa ácida en fibroblastos o en muestras de biopsia de tejido hepático. La enfermedad por almacenamiento de ésteres colesterilo es una variante menos grave de la misma anomalía genética, en la cual la actividad de la lipasa ácida es detectable pero baja. Los pacientes con este trastorno a veces se presentan durante la infancia con hepatomegalia e hiperlipidemia mixta, como consecuencia del ascenso de niveles de LDL y VLDL plasmáticos. Otros presentan el problema en una etapa más tardía de la vida con fibrosis hepática, hipertensión portal o aterosclerosis prematura.

Citoesterolemia (sitoesterolemia, fitoesterolemia)

La citoesterolemia es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por mutaciones en uno de dos miembros de la familia del transportador de cartucho que se une al trifosfato de adenosina (ATP), ABCG5 y ABCG8. Estos genes son expresados en el intestino y en el hígado, donde forman un complejo funcional para limitar la absorción intestinal y favorecer la excreción biliar de esteroides neutros derivados de plantas y animales. En los individuos normales, <5% de los esteroides vegetales alimentarios, de los cuales el citoesterol es el más abundante, se absorben en la parte proximal del intestino delgado y se descargan hacia el hígado. Los esteroides de origen vegetal son secretados por el hígado de manera preferente hacia la bilis y los niveles de esteroles vegetal en plasma normalmente son muy bajos. En la citoesterolemia, la absorción intestinal de esteroides vegetales está aumentada y su excreción biliar está reducida, lo cual ocasiona un aumento de los valores plasmáticos de citoesterol y otros esteroides vegetales. El tránsito de colesterol también se ve alterado. Los pacientes con citoesterolemia pueden tener cifras plasmáticas normales o altas de colesterol. Sea cual sea su nivel de colesterol, estos pacientes desarrollan xantomas cutáneos y tendinosos, así como aterosclerosis prematura. Los episodios de hemólisis, posiblemente consecutivos a la incorporación de esteroides vegetales a la membrana eritrocítica, son una manifestación clínica distintiva de esta enfermedad. La hipercolesterolemia de los pacientes con citoesterolemia rara vez responde a reducciones en el contenido de colesterol de los alimentos. Se sospechará citoesterolemia cuando el nivel de colesterol en plasma descienda >40% con una dieta baja en colesterol (sin pérdida de peso concomitante).

La citoesterolemia se confirma demostrando un nivel alto de citoesterol en plasma. La hipercolesterolemia no responde a inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, pero los secuestradores de ácido biliares y los inhibidores de la absorción de colesterol, como el ezetimibe, son eficaces para reducir los niveles plasmáticos de esteroles en estos pacientes.

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB (CAUSA DESCONOCIDA)

Una gran proporción de pacientes con niveles altos de lipoproteínas que contienen apoB presentan trastornos en los que no se ha definido aún el defecto molecular, lo cual en gran parte se debe a otros múltiples factores genéticos y no genéticos que contribuyen a la hiperlipidemia.

Hipertrigliceridemia familiar

La hipertrigliceridemia familiar (*familial hypertriglyceridemia*, FHTG) es un trastorno autosómico dominante relativamente común (uno en 500) de causa desconocida que se caracteriza por elevación moderada de triglicéridos plasmáticos acompañada de elevaciones más modestas del colesterol. Las VLDL constituyen la principal clase de lipoproteínas con niveles altos en este trastorno, que suele denominarse hiperlipoproteinemia tipo IV (clasificación de Frederickson, [cuadro 335-4](#)). Los altos valores plasmáticos de VLDL se deben al aumento de la producción de VLDL, a alteraciones de su catabolismo o a una combinación de ambos. Algunos pacientes con hipertrigliceridemia familiar tienen

una variante de hiperlipidemia más grave, en la cual ascienden tanto las VLDL como los quilomicrones (hiperlipidemia tipo V), ya que estas dos clases de lipoproteínas compiten por la misma vía lipolítica. El aumento de la ingesta de carbohidratos simples, la obesidad, la resistencia a la insulina, el consumo de bebidas alcohólicas o el tratamiento con estrógeno, todos los cuales favorecen la síntesis de VLDL, pueden precipitar el desarrollo de quilomiconemia. La hipertrigliceridemia familiar no parece acompañarse de un mayor riesgo de ASCVD en muchas familias.

El diagnóstico de FHTG es sugerido por la tríada de elevación de los triglicéridos plasmáticos (2.8 a 11.3 mmol/L [250 a 1 000 mg/100 ml]), niveles de colesterol normales o levemente aumentados (<6.5 mmol/L [<250 mg/100 ml]) y reducción de las cifras plasmáticas de HDL-C. Las LDL-C por lo general no están elevadas y a menudo se encuentran reducidas, como consecuencia del metabolismo defectuoso de las partículas ricas en triglicéridos. La identificación de otros parientes de primer grado con hipertrigliceridemia es de utilidad para establecer el diagnóstico. Asimismo, se descartarán FDBL y FCHL, ya que estos dos trastornos conllevan un riesgo bastante mayor de ASCVD. Los niveles de apoB en el plasma y la razón de colesterol a triglicéridos en plasma tienden a ser menores en la hipertrigliceridemia familiar que en la FDBL o en la hiperlipidemia combinada familiar.

Es importante descartar las causas secundarias de la hipertrigliceridemia antes de establecer el diagnóstico de FHTG. La farmacoterapia liporredutora a menudo puede evitarse con los cambios alimentarios y en el modo de vida apropiados. Los pacientes con niveles plasmáticos de triglicéridos >4.5 a 6.8 mmol/L (>400 a 600 mg/100 ml), después de una prueba de dieta y ejercicio, se considerarán candidatos para recibir farmacoterapia con miras a evitar el desarrollo de quilomiconemia y pancreatitis. Los fibratos son fármacos de primera línea razonables en la FHTG y también se considerará la niacina en este trastorno.

Hiperlipidemia familiar combinada

Se desconoce el origen molecular de la FCHL, pero posiblemente entrañe defectos en varios genes diferentes. La FCHL es el más común de los trastornos primarios de los lípidos y se presenta en casi una de cada 200 personas. Alrededor de 20% de los pacientes que desarrollan cardiopatía coronaria antes de los 60 años de edad tienen hiperlipidemia combinada familiar.

La hiperlipidemia familiar combinada se caracteriza por una elevación moderada de los triglicéridos plasmáticos y del colesterol, así como por reducción de los niveles plasmáticos de HDL-C. La enfermedad es autosómica dominante y los familiares afectados típicamente tienen uno de tres posibles fenotipos: 1) elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C, 2) elevación de los triglicéridos plasmáticos y de las VLDL-C o 3) elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C y VLDL-C. Una manifestación típica de la hiperlipidemia combinada familiar es que el fenotipo de la lipoproteína puede cambiar entre estas variantes. La FCHL se manifiesta en la infancia pero a veces no se expresa por completo hasta la adultez. A menudo se vincula con obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperuricemia. Estos pacientes no desarrollan xantomas.

Los pacientes con FCHL casi siempre tienen elevación importante de los niveles plasmáticos de apoB. Estos niveles de apoB están desproporcionadamente altos en relación con los niveles de LDL-C, debido a la presencia de partículas de LDL densas pequeñas, las cuales son características de este síndrome y son muy aterógenas. Se ha utilizado el término *hiperapobetalipoproteinemia* para describir el acoplamiento de elevación en la apoB plasmática y colesterol plasmático normal y probablemente sea una forma de hiperlipidemia combinada familiar.

Una dislipidemia mixta (niveles de triglicérido en plasma entre 2.3 y 9.0 mmol/L [200 y 800 mg/100

ml]), niveles de colesterol de entre 5.2 y 10.3 mmol/L (200 y 400 mg/100 ml) y niveles de HDL-C <10.3 mmol/L (<40 mg/100 ml), así como un antecedente familiar de hiperlipidemia o de cardiopatía coronaria prematura, o de ambas a la vez, sugiere el diagnóstico de FCHL. Un nivel plasmático alto de apoB o un mayor número de partículas densas pequeñas de LDL en el plasma apoyan este diagnóstico. Se considerará la FDBL y se descartará mediante cuantificación beta en pacientes con sospecha de hiperlipidemia mixta.

Se tratará en forma radical a los individuos con FCHL en virtud de que corren un riesgo considerablemente aumentado de cardiopatía coronaria prematura. La menor ingesta alimentaria de grasas saturadas y de carbohidratos simples, el ejercicio aeróbico y la pérdida de peso tienen efectos favorables sobre el perfil de los lípidos. Los diabéticos se tratarán de manera intensiva para mantener un control satisfactorio de la glucemia. La mayoría de los pacientes con FCHL requieren farmacoterapia liporredutora para reducir los niveles de lipoproteína al intervalo recomendado. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son muy eficaces para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C y también pueden provocar una caída importante de las VLDL-C. El ácido nicotínico disminuye tanto las LDL-C como las VLDL-C, eleva a la vez los niveles plasmáticos de HDL-C y a menudo resulta eficaz en este trastorno, cuando se utiliza combinado con inhibidores de la reductasa de HMG-coenzima A.

Hipercolesterolemia poligénica

La hipercolesterolemia poligénica se caracteriza por hipercolesterolemia con triglicéridos plasmáticos normales en ausencia de causas secundarias de hipercolesterolemia. Los niveles plasmáticos de LDL-C no están tan altos como en la FH o en la FDB. Los estudios familiares resultan útiles para diferenciar la hipercolesterolemia poligénica de los trastornos monogénicos antes descritos: 50% de los familiares de primer grado de pacientes con FH y FDB tienen hipercolesterolemia, en tanto que <10% de los parientes de primer grado de los pacientes con hipercolesterolemia poligénica presentan hipercolesterolemia. El tratamiento de la hipercolesterolemia poligénica es idéntico al de otras formas de hipercolesterolemia.

TRASTORNOS GENÉTICOS DEL METABOLISMO DE LAS HDL (ETIOLOGÍA CONOCIDA)

Las mutaciones en determinados genes que codifican proteínas decisivas en la síntesis y el catabolismo de las HDL producen variaciones notables en los niveles plasmáticos de HDL-C. A diferencia de las formas genéticas de hipercolesterolemia, que siempre conllevan aterosclerosis coronaria prematura, las formas genéticas de la hipoalfalipoproteinemia (HDL-C baja) no siempre se relacionan con una aterosclerosis acelerada. Si bien las LDL-C plasmáticas altas siempre conllevan una mayor frecuencia de aterosclerosis, el riesgo relacionado con los niveles plasmáticos bajos de HDL-C depende del mecanismo subyacente. El análisis de los trastornos genéticos del metabolismo de las HDL ha permitido esclarecer algunos aspectos de la relación etiológica, menos bien comprendida, entre los niveles plasmáticos de HDL-C y la aterosclerosis.

Deficiencia de ApoA-I y mutaciones de ApoA-I

La deficiencia genética completa de apoA-I debida a mutaciones en el gen de la apoA-I produce una ausencia virtual de HDL del plasma. Los genes que codifican apoA-I, apoC-III, apoA-IV y apoA-V se agrupan en el cromosoma 11 y algunos pacientes con ausencia completa de apoA-I tienen deleciones que incluyen más de uno de estos genes. En virtud de que se requiere apoA-I para el funcionamiento de los LCAT, aumentan los niveles plasmáticos e históricos de colesterol libre, lo que da por resultado el desarrollo de opacidades corneales y xantomas planos. La aterosclerosis coronaria clínicamente

evidente aparece de manera típica entre el cuarto y el séptimo decenios de la vida del paciente con deficiencia de apolipoproteína A-I.

Aunque se han identificado mutaciones sin sentido del gen de la apoA-I en algunos individuos con valores plasmáticos bajos de HDL (por lo general, 0.39 a 0.78 mmol/L [15 a 30 mg/100 ml]), son causas muy raras de niveles bajos de HDL-C en la población general. Los pacientes con apoA-I^{Milano} tienen cifras plasmáticas muy bajas de HDL, debido al catabolismo rápido de la apolipoproteína, pero estos enfermos no corren un mayor riesgo de cardiopatía coronaria prematura. Además de las opacidades corneales, la mayoría de los individuos con niveles plasmáticos bajos de HDL-C originados por mutaciones sin sentido en apoA-I no tienen secuelas clínicas. Algunas mutaciones específicas en la apoA-I producen amiloidosis generalizada y se ha constatado que la apoA-I mutante es un componente de la placa de amiloide.

Enfermedad de Tangier

La enfermedad de Tangier es una forma codominante autosómica rara de HDL-C plasmática baja ocasionada por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de ABCA1, un transportador celular que facilita el flujo de colesterol no esterificado y fosfolípidos de las células a apoA-I ([fig. 335-3](#)). ABCA1 desempeña un papel decisivo en la generación y estabilización de la partícula de HDL madura. En su ausencia, HDL rápidamente es depurada de la circulación. Los pacientes que padecen enfermedad de Tangier tienen niveles plasmáticos de HDL-C <0.13 mmol/L (<5 mg/100 ml) y cifras extremadamente bajas de apoA-I en la circulación. La enfermedad guarda relación con la acumulación de colesterol en el sistema reticuloendotelial, lo que da por resultado hepatosplenomegalia y amígdalas hipertróficas de color amarillo o naranja grisáceo patognomónicas. También se ven en este trastorno una neuropatía periférica intermitente (mononeuritis múltiple) o un trastorno neurológico semejante a la esfingomielia. La enfermedad de Tangier guarda relación con enfermedad aterosclerótica prematura, pero el riesgo no es tan alto como podría deducirse de la notable reducción de los niveles plasmáticos de HDL-C y apoA-I. Los valores plasmáticos de LDL-C también se encuentran bajos y las mutaciones de ABCA1 se vinculan con cifras plasmáticas de HDL-C moderadamente reducidas y también conllevan un mayor riesgo de cardiopatía coronaria prematura.

DEFICIENCIA DE LCAT

La deficiencia de LCAT es un trastorno raro causado por mutaciones en la aciltransferasa de lecitina:colesterol ([fig. 335-3](#)). La LCAT es sintetizada en el hígado y secretada hacia el plasma, donde circula unida a lipoproteínas. Dado que la enzima sirve de mediadora de la esterificación del colesterol, aumenta considerablemente la proporción de colesterol libre en las lipoproteínas de la circulación (desde alrededor de 25% hasta >70% del colesterol plasmático total). La falta de esterificación normal del colesterol altera la formación de partículas de HDL maduras y lleva al catabolismo rápido de la apoA-I en la circulación. Se han descrito dos formas genéticas de deficiencia de LCAT en seres humanos: deficiencia completa (también denominada *deficiencia clásica de LCAT*) y deficiencia parcial (llamada también *enfermedad de ojo de pescado*). La opacificación corneal progresiva a consecuencia del depósito de colesterol libre en el cristalino, las concentraciones plasmáticas muy bajas de HDL-C (por lo general <0.26 mmol/L [<10 mg/100 ml]) y la hipertrigliceridemia variable son características de ambos tipos. En la deficiencia parcial de LCAT no hay otras secuelas clínicas conocidas. En cambio, la deficiencia completa de LCAT se caracteriza por anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva que acaba por producir nefropatía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD). Pese a los niveles plasmáticos extremadamente bajos de HDL-C y apoA-I, la ASCVD prematura no es una característica de la deficiencia completa o parcial de LCAT, lo que de nuevo ejemplifica la compleja relación entre los

niveles plasmáticos bajos de HDL-C y el desarrollo de ASCVD. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis de la actividad de LCAT en el plasma.

Deficiencia de CETP

Las mutaciones en el gen que codifica la síntesis de proteína transportadora de ésteres colesterilo (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP) producen un trastorno caracterizado por el ascenso de HDL-C, denominado *deficiencia de CETP*. La CETP facilita la transferencia de ésteres colesterilo entre las lipoproteínas, ante todo desde las HDL a las lipoproteínas que contienen apoB en intercambio por triglicéridos ([fig. 335-3](#)). La deficiencia homocigota de CETP, que ocurre predominantemente en Japón, produce niveles plasmáticos muy altos de HDL-C (>3.88 mmol/L [>150 mg/100 ml]) originados por la acumulación de grandes partículas de HDL ricas en colesterol. Los heterocigotos para la deficiencia de CETP tienen únicamente modestos ascensos de HDL-C. La relación de la deficiencia de CETP con el riesgo de ASCVD sigue siendo cuestión de debate.

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL METABOLISMO DE LAS HDL (CAUSA DESCONOCIDA)

Se desconoce cuál es el defecto génico en otros individuos con niveles plasmáticos muy altos o muy bajos de lipoproteínas de alta densidad-C.

Hipoalfalipoproteinemia primaria

La causa hereditaria más común de HDL-C plasmática baja se denomina *hipoalfalipoproteinemia primaria o familiar*. La hipoalfalipoproteinemia se define como un nivel plasmático de HDL-C por debajo del décimo centil en pacientes con cifras de colesterol y triglicéridos relativamente normales, sin causas secundarias evidentes de descenso de HDL-C y sin signos clínicos de deficiencia de LCAT o de enfermedad de Tangier. A este síndrome se le conoce a menudo como "HDL baja aislada". Un antecedente familiar de HDL-C baja facilita el diagnóstico del trastorno hereditario, que por lo general sigue un modelo autosómico dominante. La etiología metabólica de esta enfermedad al parecer es el catabolismo acelerado de las HDL y sus apolipoproteínas, principalmente. Se han descrito varias familias con hipoalfalipoproteinemia primaria vinculada a una mayor frecuencia de ASCVD prematura.

Hiperalfalipoproteinemia familiar

La hiperalfalipoproteinemia familiar tiene un modelo de herencia dominante. Las HDL-C plasmáticas por lo general alcanzan valores >2.07 mmol/L (80 mg/100 ml) en las mujeres afectadas y >1.81 mmol/L (70 mg/100 ml) en los varones afectados. Se desconoce la base genética de la hiperalfalipoproteinemia primaria y el trastorno guarda relación con un menor riesgo de cardiopatía coronaria y mayor longevidad en algunos casos.

TRASTORNOS SECUNDARIOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

En diversas enfermedades se observan cambios importantes en los niveles plasmáticos de las lipoproteínas. Es obligado considerar las causas secundarias de hiperlipidemia ([cuadro 335-5](#)) antes de comenzar el tratamiento liporreductor.

Obesidad

La obesidad a menudo, aunque no siempre, se vincula con hiperlipidemia. El incremento de la masa de adipocitos y la disminución concomitante de la sensibilidad a la insulina que acompaña a la obesidad tienen múltiples efectos en el metabolismo de los lípidos. Mayores cantidades de ácidos grasos libres se descargan desde el tejido adiposo expandido hasta el hígado, donde son reesterificadas en los hepatocitos para formar triglicéridos, los cuales son empaquetados en VLDL para su secreción hacia la circulación. La ingesta alta de carbohidratos simples con los alimentos también estimula la producción hepática de VLDL, con el ascenso consiguiente de los niveles de VLDL, de LDL o de ambas, en algunos individuos obesos. La HDL-C plasmática tiende a ser baja en la obesidad. La pérdida de peso a menudo conlleva una reducción de lipoproteínas plasmáticas que contienen apoB y una mayor HDL-C en el plasma.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en general no serán hiperlipidémicos si tienen un control satisfactorio de la glucemia. La cetoacidosis diabética a menudo conlleva hipertrigliceridemia, debida a un aumento de la afluencia hepática de ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo. La hipertrigliceridemia responde espectacularmente a la administración de insulina en el diabético insulino pénico.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 suelen ser dislipidémicos, aun cuando tengan un control relativamente satisfactorio de la glucemia. Los altos niveles de insulina y la resistencia a la insulina que acompañan a la diabetes tipo 2 ejercen múltiples efectos en el metabolismo de las grasas: 1) disminución en la actividad de LPL, con menor catabolismo de quilomicrones y de VLDL, 2) aumento de la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, 3) incremento de la síntesis de ácidos grasos en el hígado y 4) mayor producción hepática de VLDL. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen varias anormalidades en los lípidos, entre las que se incluyen elevación de los triglicéridos plasmáticos (debida al aumento de los remanentes de VLDL y de lipoproteínas), ascenso de las LDL densas y disminución de las HDL-C. En algunos diabéticos, ante todo en aquéllos con un defecto genético en el metabolismo de los lípidos, los triglicéridos pueden estar en extremo altos. La elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C por lo general no es una característica de la diabetes mellitus y sugiere la presencia de una anormalidad en las lipoproteínas subyacente o puede indicar el desarrollo de nefropatía diabética. Los pacientes con lipodistrofia, que tienen una profunda resistencia a la insulina, manifiestan una elevación notable de las VLDL y de los quilomicrones.

Enfermedades del tiroides

El hipotiroidismo conlleva elevación en los niveles plasmáticos de LDL-C, debido principalmente a un menor funcionamiento del receptor de LDL hepático y una depuración tardía de las LDL. A la inversa, a menudo se encuentran reducidos los niveles de LDL-C plasmáticos en los pacientes con hipertiroidismo. Los pacientes hipotiroideos tienen niveles más altos de IDL en la circulación y algunos presentan una hipertrigliceridemia leve ($<3.34 \mu\text{mol/L}$ [$<300 \text{ mg/100 ml}$]). Dado que fácilmente se pasa por alto el hipotiroidismo, todos los pacientes que muestren elevación en las LDL-C o en las IDL plasmáticas deberán someterse a estudios de detección del hipotiroidismo. El tratamiento reconstitutivo de hormona tiroidea por lo general mitiga la hipercolesterolemia.

Trastornos renales

El síndrome nefrótico se vincula con hiperlipoproteinemia, la cual suele ser mixta pero puede manifestarse como hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia sola. La hiperlipidemia del síndrome nefrótico parece deberse a una combinación de mayor producción hepática y menor depuración de VLDL, con aumento en la producción de LDL. El tratamiento eficaz de la nefropatía subyacente normaliza el perfil de los lípidos, pero la mayoría de los enfermos con síndrome nefrótico crónico requieren farmacoterapia liporredutora.

La ESRD a menudo se vincula con hipertrigliceridemia leve ($<3.34 \mu\text{mol/L}$ [$<300 \text{ mg/100 ml}$]), debida a la acumulación de VLDL y remanentes de lipoproteínas en la circulación. La lipólisis de los triglicéridos y la depuración de los remanentes se encuentran reducidas en los pacientes con insuficiencia renal. En virtud de que es mayor el riesgo de ASCVD en enfermos hiperlipidémicos con ESRD, estos pacientes se tratarán intensivamente con agentes liporredutores.

Los pacientes con trasplantes renales suelen ser hiperlipidémicos a causa de los agentes inmunosupresores (ciclosporina y glucocorticoides); plantean un problema de tratamiento difícil, ya que en estos casos se deben utilizar con precaución los inhibidores de la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

Trastornos del hígado

Dado que el hígado es el principal sitio de formación y depuración de lipoproteínas, no es de sorprender que las enfermedades hepáticas pueden influir profundamente en los niveles plasmáticos de lípidos de diversas maneras. La hepatitis debida a infección, fármacos o alcohol a menudo se vincula con un aumento de la síntesis de VLDL e hipertrigliceridemia leve a moderada. La hepatitis grave y la insuficiencia hepática conllevan reducciones importantes en el colesterol y los triglicéridos plasmáticos, originadas por una menor capacidad de biosíntesis de lipoproteínas. La colestasis conlleva hipercolesterolemia, la cual a veces es muy grave. La principal vía por la cual el colesterol es excretado es la secreción hacia la bilis, sea directamente o tras su conversión en ácidos biliares. La colestasis bloquea esta vía excretoria decisiva. En la colestasis, el colesterol libre y los fosfolípidos son secretados hacia el plasma como componentes de una partícula laminar denominada *Lp(X)*. Estas partículas pueden depositarse en los pliegues cutáneos, produciendo lesiones que semejan a las observadas en pacientes con FDBL (*xanthomata strata palmaris*). También se observan xantomas planos y eruptivos en las personas con colestasis.

Alcohol

El consumo regular de alcohol tiene un efecto variable sobre los niveles plasmáticos de los lípidos. El efecto más común del consumo de alcohol es el aumento de las concentraciones plasmáticas de

triglicéridos. El consumo de alcohol estimula la secreción hepática de VLDL, posiblemente inhibiendo la oxidación hepática de ácidos grasos libres, los cuales luego favorecen la secreción de VLDL y la síntesis hepática de triglicéridos. La lipoproteína que suele observarse en los individuos que consumen bebidas alcohólicas es tipo IV (VLDL aumentadas), pero las personas con un trastorno primario subyacente de los lípidos pueden desarrollar hipertrigliceridemias graves (tipo V) cuando ingieren bebidas alcohólicas. El uso regular de bebidas alcohólicas también se vincula con un aumento leve a moderado de los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad-C.

Estrógenos

La administración de estrógenos conlleva una mayor síntesis de VLDL y HDL que da por resultado una elevación en los triglicéridos plasmáticos y en las HDL-C. Este modelo de lipoproteína es distintivo, ya que los niveles de triglicéridos y HDL-C en el plasma típicamente guardan una relación inversa. El tratamiento con estrógenos puede convertir a una persona con hiperlipidemia tipo IV en tipo V. Se vigilarán los niveles plasmáticos de triglicéridos cuando se inicie el tratamiento con anticonceptivos orales o con estrógenos reconstitutivos. El uso de preparados de estrógeno en dosis baja o de parches de estrógeno puede reducir el efecto del estrógeno exógeno sobre los lípidos.

Enfermedades por almacenamiento de glucógeno

Otras causas más raras de hiperlipidemias secundarias incluyen enfermedades por almacenamiento de glucógeno como la *enfermedad de von Gierke*, la cual es causada por mutaciones en la glucosa-6-fosfatasa. La incapacidad para movilizar la glucosa hepática durante el ayuno da por resultado hipoinsulinemia y un aumento de la liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo. También es mayor la síntesis hepática de ácidos grasos, lo que ocasiona acumulación de grasas en el hígado y una mayor secreción de VLDL. La hiperlipidemia que conlleva esta enfermedad puede ser muy grave, pero responde bien al tratamiento del trastorno subyacente.

Síndrome de Cushing

El exceso de glucocorticoides guarda relación con un aumento de la síntesis de VLDL e hipertrigliceridemia. Los pacientes con síndrome de Cushing también tienen elevaciones leves de la LDL-C plasmática.

Fármacos

Muchos fármacos tienen un impacto importante sobre el metabolismo de los lípidos y pueden ocasionar alteraciones notables en el perfil de las lipoproteínas ([cuadro 335-5](#)).

ESTUDIOS DE DETECCIÓN

Las pautas para los estudios de detección y el tratamiento de los trastornos de los lípidos fueron proporcionadas por un grupo de expertos del Adult Treatment Panel (ATP) convocado por el National Cholesterol Education Program (NCEP) del National Heart Lung and Blood Institute, de Estados Unidos. Los lineamientos del ATP III del NCEP publicados en 2001 recomiendan que a todos los adultos de más de 20 años de edad se les determinen los niveles de colesterol, triglicéridos, LDL-C y HDL-C después de un ayuno nocturno de 12 h. Casi en todos los laboratorios clínicos, el colesterol total y los triglicéridos en el plasma se determinan enzimáticamente y luego se cuantifica el colesterol del sobrenadante tras la precipitación de las lipoproteínas que contienen apoB para medir las HDL-C. Las LDL-C se calculan utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - (\text{triglicéridos}/5) - \text{HDL-C}$$

Las VLDL-C se estiman dividiendo los triglicéridos plasmáticos entre cinco, lo que refleja el índice de colesterol a triglicérido en las partículas de VLDL. Esta fórmula será razonablemente exacta si los resultados de la prueba se obtienen en plasma en ayuno y si el nivel de triglicéridos es alrededor de $<4.0 \mu\text{mol/L}$ (350 mg/100 ml). La identificación exacta de los niveles de LDL-C en pacientes con niveles de triglicérido mayores requieren la aplicación de técnicas de ultracentrifugación (cuantificación beta), aunque en algunos laboratorios se cuenta con análisis directo para LDL-C. **→En el capítulo 225 se describen en mayor detalle los estudios de detección.**

TRATAMIENTO

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado una importante relación entre el colesterol del suero y la cardiopatía coronaria. Los estudios clínicos aleatorios y controlados inequívocamente han documentado que la reducción del colesterol plasmático disminuye el riesgo de complicaciones clínicas consecutivas a aterosclerosis ([caps. 224](#) y [225](#)). Si bien el beneficio proporcional que se logra con la reducción de la LDL-C plasmática es similar con respecto a todo el abanico de valores de LDL-C, la reducción absoluta del riesgo depende de la LDL-C basal, la presencia de cardiopatía coronaria establecida y otros factores de riesgo cardiovasculares.

Los niveles altos de triglicéridos plasmáticos también conllevan mayor riesgo de cardiopatía coronaria, pero esta relación se debilita considerablemente cuando se hacen correcciones estadísticas para los niveles plasmáticos de LDL-C y HDL-C. Los niveles plasmáticos de HDL-C sólida e invariablemente guardan una relación inversa con la prevalencia y frecuencia de la cardiopatía coronaria y, sin embargo, no se cuenta con resultados de estudios clínicos que demuestren que el ascenso de los niveles plasmáticos de HDL-C reduzca la frecuencia de eventos cardiovasculares. No se cuenta con agentes farmacológicos que reduzcan exclusivamente los niveles plasmáticos de triglicéridos o aumenten los niveles de HDL-C, lo que explica la gran cantidad de estudios clínicos que abordan la contribución del tratamiento de estas anomalías de los lípidos en la prevención de la cardiopatía coronaria. Puesto que tanto la hipertrigliceridemia como los niveles plasmáticos bajos de HDL-C confieren mayor riesgo para ASCVD, el NCEP ATP III recomienda un tratamiento más intensivo para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C en los pacientes con estas dislipidemias.

Tratamiento no farmacológico

DIETA

La modificación de la dieta es un componente importante del tratamiento de la hiperlipidemia. En el paciente hipercolesterolémico, se restringirán la grasa saturada y el colesterol de los alimentos. En los pacientes con hipertrigliceridemia, también deberá recortarse la ingesta de azúcares simples. Para la hipertrigliceridemia grave ($>11.3 \text{ mmol/L}$ [$>1000 \text{ mg/100 ml}$]), es decisiva la restricción de la ingesta total de grasas. La dieta que más ampliamente se utiliza para disminuir el nivel de LDL-C es la "dieta del paso 1" ideada por la American Heart Association. La mayoría de los pacientes obtienen una disminución relativamente modesta ($<10\%$) en los niveles plasmáticos de LDL-C bajo una dieta de paso I en ausencia de pérdida de peso concomitante. Casi todas las personas experimentan una disminución en los niveles plasmáticos de HDL con una reducción en la cantidad de grasas totales y saturadas en su dieta.

ALIMENTOS Y ADITIVOS

Determinados alimentos y aditivos alimentarios conllevan reducciones modestas de los niveles plasmáticos de colesterol. El estanol vegetal y los ésteres de esteroides se hallan presentes en diversos alimentos como pastas para untar, aderezos de ensalada y tentempiés. Interfieren la absorción de

colesterol y reducen los niveles plasmáticos de LDL-C en alrededor de 10 a 15% cuando se toman tres veces al día. La adición a la dieta de psilio, proteína de soya o arroz chino (que contiene lovastatina) puede tener efectos modestos en la reducción de colesterol. Otros métodos herbales como el extracto de la planta india guggulu requieren mayor estudio para valorar su eficacia.

PÉRDIDA DE PESO Y EJERCICIO

El tratamiento de la obesidad, cuando existe, puede tener un impacto favorable sobre los niveles plasmáticos de lípido y se fomentará activamente. Los niveles plasmáticos de triglicéridos y LDL-C tienden a disminuir y los niveles de HDL-C tienden a aumentar en las personas obesas que bajan de peso. El ejercicio aeróbico tiene un efecto muy modesto en la elevación de los niveles plasmáticos de HDL-C en la mayoría de los individuos, pero confiere beneficios cardiovasculares que trascienden sus efectos en los niveles plasmáticos de lípidos.

Farmacoterapia

La decisión de utilizar farmacoterapia depende del riesgo cardiovascular ([cap. 225](#)). Una forma eficaz de estimar el riesgo absoluto de un evento cardiovascular en el transcurso de 10 años estriba en utilizar un sistema de calificación derivado de la base de datos del Framingham Heart Study. Los pacientes con un riesgo de cardiopatía coronaria absoluto a 10 años >20% se consideran "equivalentes a riesgo de cardiopatía coronaria". Los lineamientos actuales del NCEP ATPIII favorecen la farmacoterapia para reducir las LDL-C a <2.6 mmol/L (<100 mg/100 ml) en pacientes con cardiopatía coronaria establecida, otras ASCVD (aneurisma aórtico, vasculopatía periférica o enfermedad cerebrovascular), diabetes mellitus o equivalentes de riesgo de cardiopatía coronaria. Según estos lineamientos, la mayoría de los pacientes con cardiopatía coronaria o con equivalentes a riesgo para cardiopatía coronaria requieren farmacoterapia reductora del colesterol. Los pacientes con riesgo moderado y que tienen dos o más factores de riesgo y un riesgo absoluto a 10 años de 10 a 20% deberán tratarse con el objetivo de lograr niveles de LDL-C <3.4 mmol/L (<130 mg/100 ml). En todas las demás personas, se establecerá una meta de LDL-C <4.1 mmol/L (<160 mg/100 ml), pero no todas serán candidatas a la farmacoterapia con miras a lograr este objetivo.

Los individuos con niveles de LDL-C plasmáticos muy altos (>4.9 mmol/L [>190 mg/100 ml]) se considerarán aptos para recibir farmacoterapia aun cuando su riesgo de cardiopatía coronaria absoluto a 10 años no sea muy alto. Puede ser difícil tomar la decisión de iniciar la farmacoterapia en individuos con niveles plasmáticos de LDL-C de entre 3.4 y 4.9 mmol/L (130 y 190 mg/100 ml). Aunque es conveniente evitar la farmacoterapia en pacientes con pocas posibilidades de desarrollar cardiopatía coronaria, una muy alta proporción de los pacientes que al final desarrollan cardiopatía coronaria tienen niveles plasmáticos de LDL-C dentro de este intervalo. Otra información clínica puede ayudar al proceso de la toma de decisiones. Por ejemplo, un nivel plasmático bajo de HDL-C (<1.0 mmol/L [<40 mg/100 ml]) apoya una decisión favorable a un tratamiento más intensivo. El diagnóstico del síndrome metabólico ([cap. 225](#)) también identifica a los individuos con mayor riesgo, a quienes debe orientarse hacia los cambios terapéuticos en el modo de vida y que podrían ser aptos para una farmacoterapia más intensiva. Otros exámenes de laboratorio, como la elevación en los niveles plasmáticos de Lp(a) o proteína C-reactiva de gran sensibilidad, ayudan a identificar a otros de los que corren un alto riesgo. En personas con bajo riesgo, se hará hincapié principalmente en modificaciones de la dieta y el modo de vida.

La farmacoterapia también está indicada en pacientes con valores de triglicéridos >11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 ml) en los que se han detectado y tratado causas secundarias de quilomicronemia. La meta es reducir los triglicéridos plasmáticos a <4.5 mmol/L (400 mg/100 ml) para prevenir el riesgo

de pancreatitis aguda. La mayor parte de los estudios clínicos importantes sobre el uso de estatinas han excluido a personas con niveles de triglicéridos >3.9 a 5.1 mmol/L (>350 a 450 mg/100 ml), por lo cual, hay pocos datos en torno a la eficacia de estos fármacos en la reducción del riesgo cardiovascular de personas con triglicéridos más altos que este umbral. El tratamiento combinado suele ser necesario para el control óptimo de la dislipidemia mixta.

INHIBIDORES DE REDUCTASA DE HMG-COA

La reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA reductasa) es el paso limitador de la velocidad en la biosíntesis de colesterol y la inhibición de esta enzima disminuye la síntesis de colesterol. Al inhibir la biosíntesis de colesterol, los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatina) llevan a una mayor actividad hepática del receptor de LDL y a una depuración acelerada de las LDL de la circulación, lo cual da por resultado una reducción dependiente de la dosis en las LDL-C plasmáticas. Hay una amplia variación interindividual en la respuesta inicial a una estatina, pero una vez que un paciente recibe el medicamento, la duplicación de la dosis produce una reducción de 6% adicional en los niveles plasmáticos de LDL-C. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA hoy en día disponibles difieren en sus efectos reductores del LDL-C ([cuadro 335-6](#)). Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA también reducen los triglicéridos plasmáticos en una forma dependiente de la dosis, que es proporcional a sus efectos reductores de LDL-C (si los triglicéridos son <3.9 mmol/L [<350 mg/100 ml]). Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA tienen un efecto modesto de elevación de las HDL (5 a 10%) y este efecto no es dependiente de la dosis.

Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son bien tolerados y pueden tomarse en forma de comprimidos una vez al día. Sus efectos secundarios potenciales incluyen dispepsia, cefalalgias, fatiga y dolores musculares o articulares. La miopatía grave e incluso la rabdomiólisis ocurren rara vez. El riesgo de miopatía aumenta por la presencia de insuficiencia renal y por la coadministración de fármacos que interfieren en el metabolismo de los inhibidores de reductasa de la HMG-CoA, como la eritromicina y antibióticos relacionados, agentes antimicóticos, agentes inmunosupresores y derivados de ácido fíbrico. La miopatía grave por lo general se puede evitar mediante la selección cuidadosa de los pacientes, evitando las interacciones medicamentosas y dando instrucciones a los enfermos para que establezcan contacto con el médico inmediatamente en caso de desarrollar un dolor muscular inexplicable. Ante la presentación de síntomas musculares, se obtendrán los niveles de fosfoquinasa de creatinina de plasma (*creatine phosphokinase*, CPK) para documentar la miopatía, pero los niveles séricos de esta enzima no se deben vigilar de manera sistemática ya que una elevación en los mismos, ante la falta de síntomas, no es dato que prediga el desarrollo de miopatía y no necesariamente sugiere la necesidad de suspender el medicamento.

Otro efecto secundario del tratamiento con los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA es la hepatitis. Se revisarán las transaminasas hepáticas (aminotransaminasa de alanina [*alanine aminotransaminase*, ALT] y aminotransferasa de aspartato [*aspartate aminotransferase*, AST]) antes de comenzar el tratamiento, a las ocho semanas y luego cada seis meses. La elevación sustancial (más de tres por límite superior de lo normal) de las transaminasas es relativamente rara y la elevación leve a moderada (uno a tres por lo normal) ante la falta de síntomas no obliga a suspender la medicación. La hepatitis clínica grave relacionada con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA es muy rara y la tendencia es hacia una vigilancia menos frecuente de las transaminasas en pacientes que toman inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. La elevación en las enzimas hepáticas vinculada a estos medicamentos se resuelve después de suspender la medicación.

En general, los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA parecen ser bastante seguros. Más de 50 000

pacientes se han tratado con estos agentes durante más de cinco a seis años como parte de ensayos clínicos aleatorios y controlados y en estos individuos no se ha observado aumento alguno de la frecuencia de enfermedades no cardíacas importantes. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son la clase de fármacos preferente para la reducción de las LDL-C y, con mucho, son la clase de agentes liporredutores que se utiliza más ampliamente.

SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES (RESINAS)

Los secuestradores de ácidos biliares fijan los ácidos biliares en el intestino y favorecen su excreción en las heces. Para mantener una poza adecuada de ácidos biliares, el hígado desvía el colesterol hacia la síntesis de éstos. El menor contenido de colesterol dentro de las células hepáticas regula al alza al receptor de LDL y favorece la eliminación de ésta del plasma. Los secuestradores de ácidos biliares, que incluyen colestiramina, colestipol y colesevelam ([cuadro 335-6](#)), reducen en forma primaria los niveles plasmáticos de LDL-C, pero pueden aumentar los triglicéridos en el plasma. Por tanto, a los pacientes con hipertrigliceridemia no se les tratará con resinas fijadoras de ácidos biliares.

La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles que deben mezclarse con líquidos. Se cuenta con colestipol en comprimidos grandes, pero deben tomarse múltiples comprimidos para lograr una reducción importante de los niveles plasmáticos de LDL-C. El secuestrador de ácidos biliares más nuevo, colesevelam, tiene una mayor capacidad de fijación de ácidos biliares que las resinas tradicionales. Los comprimidos de colesevelam son de menor tamaño y se requieren en menor número por día. La mayor parte de los efectos secundarios de las resinas están limitados al sistema gastrointestinal e incluyen meteorismo y estreñimiento. Los secuestradores de ácidos biliares pueden fijar otros medicamentos (p. ej., digoxina, warfarina) e interferir en su absorción. Por tanto, todos los demás medicamentos deberán tomarse 1 h antes o 4 h después de los secuestradores de ácidos biliares.

Los secuestradores de ácidos biliares no se absorben hacia la circulación generalizada y son muy seguros. Son los agentes reductores del colesterol preferente en los niños y en las mujeres de edad fértil que están lactando, embarazadas o que podrían embarazarse. Estos medicamentos también resultan útiles en pacientes jóvenes, bien motivados, con hipercolesterolemia moderada, que desean evitar la farmacoterapia generalizada. Esta clase de fármacos es útil asimismo en combinación con los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA en pacientes que no pueden alcanzar su meta de LDL-C mientras reciben monoterapia con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA y tienen niveles de triglicéridos relativamente normales.

ÁCIDO NICOTÍNICO (NIACINA)

El ácido nicotínico, o niacina, es una vitamina del complejo B que reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos y de LDL-C y eleva las concentraciones plasmáticas de HLD-C ([cuadro 335-6](#)) en dosis altas. La niacina es el único agente liporredutor disponible hoy en día que disminuye en grado importante los niveles plasmáticos de Lp(a). Si se prescribe y se vigila en forma apropiada, la niacina es un agente liporredutor seguro y eficaz.

La forma más económica de niacina es la cristalina de liberación inmediata. La niacina debe iniciarse en dosis bajas (100 mg tres veces al día) y tomarse con los alimentos para retardar la absorción. La dosis deberá aumentarse cada cuatro a siete días en incrementos de 100 mg hasta una dosis de 500 mg tres veces al día. Después de un mes con esta dosis, se medirán los lípidos y las sustancias pertinentes de la química sanguínea (glucosa, ácido úrico, transaminasas hepáticas). La dosis puede incrementarse más, según se requiera, hasta un total de 6 g/día. El efecto secundario más frecuente

son los bochornos, pero éstos mejoran con la administración continua. En muchos pacientes, el consumo de una aspirina 30 min antes de la niacina evita los bochornos. Las formas de niacina de liberación prolongada que se expenden sin receta médica por lo general se administran dos veces al día y conllevan menos bochornos, pero algunas han producido casos raros de hepatitis grave. Una clave para el desarrollo de la hepatitis inducida por niacina es un desplome súbito y precipitado en los niveles plasmáticos de lípidos. Una forma de prescripción de niacina de liberación prolongada que se administra una vez al día a la hora de acostarse no se ha relacionado con hepatotoxicosis grave. Las elevaciones leves en las transaminasas se presentan hasta en 15% de los pacientes tratados con alguna forma de niacina, pero estas elevaciones rara vez requieren suspender la medicación. La niacina potencia el efecto de la warfarina y estos dos medicamentos se prescribirán simultáneamente con precaución. La acantosis nigricans y la maculopatía son efectos secundarios raros de la niacina, la cual está contraindicada en pacientes con úlcera péptica y puede exacerbar los síntomas de reflujo esofágico. La niacina puede elevar los niveles plasmáticos de ácido úrico y desencadenar ataques de gota en pacientes susceptibles.

Asimismo, puede incrementar los niveles de glucosa plasmática en ayuno, pero las preocupaciones en torno al empleo de la niacina en diabéticos se han calmado gracias a los resultados de dos estudios. En uno de ellos, el tratamiento con niacina de acción breve en la dislipidemia conllevó únicamente un leve aumento en la glucemia en ayuno y ningún cambio importante respecto a los valores basales en la HbA1c. En otro, se encontró que la niacina en dosis baja reduce efectivamente los triglicéridos y aumenta la HDL-C en los diabéticos, sin un impacto adverso en el control de la glucemia.

El tratamiento exitoso con niacina requiere educación y motivación cuidadosas del paciente. Sus ventajas son su bajo coste y su seguridad a largo plazo. Es el fármaco más eficaz disponible en la actualidad para aumentar los niveles de HDL-C. Es de gran utilidad en pacientes con hiperlipidemia combinada y niveles plasmáticos bajos de HDL-C y resulta eficaz en combinación con las estatinas.

DERIVADOS DE ÁCIDO FÍBRICO (FIBRATOS)

Los derivados de ácido fíbrico, o fibratos, son agonistas de PPAR α , un receptor nuclear que interviene en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Los fibratos estimulan la actividad de las LPL (favoreciendo la hidrólisis de triglicéridos), reducen la síntesis de apoC-III (aumentando la depuración de remanentes de lipoproteínas) y podrían reducir la producción de VLDL. Los fibratos son los fármacos más eficaces disponibles para reducir los niveles de triglicéridos y también aumentan los niveles de HDL-C ([cuadro 335-6](#)). Los fibratos tienen efectos variables sobre las LDL-C y en pacientes con hipertrigliceridemia a veces conllevan aumentos de los niveles plasmáticos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Los fibratos en general son muy bien tolerados. El efecto secundario más común es la dispepsia. La miopatía y la hepatitis ocurren rara vez cuando no se combinan con otros agentes liporreductores. Los fibratos favorecen la secreción de colesterol hacia la bilis y conllevan un mayor riesgo de cálculos biliares. Es importante que los fibratos puedan potenciar el efecto de la warfarina y determinados agentes hipoglucemiantes orales; se vigilarán el estado de anticoagulación y los niveles plasmáticos de glucosa estrechamente en pacientes que reciben estos agentes.

Los fibratos son la clase de medicamentos preferente en pacientes con hipertrigliceridemia grave (11.3 mmol/L [$>1\ 000$ mg/100 ml]) y son una opción razonable en pacientes con hipertrigliceridemia moderada (4.5 a 11.3 mmol/L [400 a 1 000 mg/100 ml]). El estudio Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial también sugiere que pueden desempeñar un papel en pacientes con alto

riesgo y con niveles de LDL-C bien controlados pero niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL-C en plasma. Las indicaciones relativas de los fibratos por contraposición a las estatinas y la utilidad del tratamiento combinado se establecerán gracias a los estudios que se están realizando y que se llevarán a cabo en lo futuro.

Ácidos grasos omega-3 (aceites de pescado)

Los ácidos grasos poliinsaturados N-3 (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) se encuentran en altas concentraciones en el pescado y las semillas de lino. Los N-3 PUFA más ampliamente utilizados para el tratamiento de las hiperlipidemias son las dos moléculas activas en el aceite de pescado, el ácido eicosapentanoico (*eicosapentanoic acid*, EPA) y el ácido decohexanoico (*decohexanoic acid*, DHA). Los N-3 PUFA que se han concentrado en comprimidos y en dosis de 3 a 6 g/día disminuyen los triglicéridos en ayuno y posprandiales. Por lo menos se requieren 6 g/día para conseguir un efecto reductor de triglicérido sustancial y muchos pacientes requieren 9 a 12 g/día. El tratamiento de la hipertrigliceridemia con aceite de pescado se vincula con un aumento importante de los niveles plasmáticos de LDL-C. Se pueden utilizar suplementos de aceite de pescado en combinación con fibratos, niacinas o estatinas para tratar la hipertrigliceridemia. En general, los aceites de pescado son bien tolerados y al parecer seguros, por lo menos en dosis de hasta 3 g. El gran número de cápsulas que se requiere para lograr un efecto terapéutico, la dispepsia que los acompaña y el sabor a pescado residual han limitado el uso clínico de estos agentes. Si bien la administración de aceite de pescado conlleva una prolongación en el tiempo de sangría, no se ha observado aumento alguno de la tendencia hemorrágica en estudios clínicos.

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL

Un nuevo mecanismo de reducción del colesterol es la inhibición de la absorción intestinal de éste. El ezetimibe ([cuadro 335-6](#)) inhibe la absorción del colesterol alimentario y biliar en la luz intestinal. Reduce los niveles de colesterol de LDL-C en cerca de 18% como monoterapia o en combinación con una estatina. Los inhibidores de la absorción de colesterol son muy útiles en combinación con una estatina en pacientes que no pueden lograr su meta de LDL-C con el uso aislado de la monoterapia con estatina.

FARMACOTERAPIA COMBINADA

La farmacoterapia combinada a menudo se utiliza en las siguientes situaciones: 1) los pacientes que no pueden llegar a su meta de LDL-C con un solo fármaco, 2) los pacientes con hipertrigliceridemia combinada e hipercolesterolemia que no pueden controlarse adecuadamente con un solo fármaco y 3) los pacientes con elevación de los niveles plasmáticos de LDL-C y descenso de los niveles de HDL-C. La imposibilidad de lograr la meta de LDL-C no es rara en los pacientes que reciben monoterapia con estatina. Si el paciente tiene un nivel de triglicérido plasmático normal, se podrá añadir un secuestrador de ácidos biliares. También se utiliza en estas circunstancias un inhibidor de la absorción de colesterol. La combinación de niacina con una estatina es una opción atractiva en pacientes con alto riesgo que no alcanzan su nivel de LDL-C diana mientras reciben monoterapia con estatina y que tienen cifras de HDL-C <10.3 mmol/L (<40 mg/100 ml). Un producto disponible en la actualidad ofrece la combinación de lovastatina y niacina de liberación prolongada en un solo comprimido.

Los pacientes con hiperlipidemia combinada a menudo tienen hipertrigliceridemia persistente mientras reciben monoterapia con una estatina. La adición de niacina o un fibrato puede reducir el nivel de triglicéridos plasmáticos en estos pacientes. A la inversa, los enfermos hipertrigliceridémicos tratados con un fibrato a menudo no alcanzan su meta de LDL-C, por lo cual son aptos para la adición de una

estatina. La administración concomitante de estatinas y fibratos tiene un atractivo evidente en pacientes con hiperlipidemia combinada, pero en los estudios clínicos no se ha valorado la eficacia de una combinación de estatina y fibrato en comparación con una estatina o un fibrato solo para reducir los efectos cardiovasculares y se desconoce la seguridad a largo plazo de esta combinación. Se sabe que las combinaciones de estatina y fibrato conllevan una mayor frecuencia de miopatía grave (hasta 2.5%) y rabdomiólisis y los pacientes tratados con estos dos fármacos deben ser asesorados y vigilados cuidadosamente. Esta combinación de fármacos deberá utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal o hepática subyacente, en los ancianos, en los pacientes débiles o con enfermedades crónicas y en quienes están recibiendo múltiples medicamentos.

Otros métodos

En ocasiones, los pacientes no pueden tolerar algunos de los fármacos liporredutores existentes en las dosis necesarias para el control apropiado de sus niveles de lípidos. Algunos enfermos, principalmente aquéllos con trastornos genéticos de los lípidos, permanecen hipercolesterolémicos en grado importante pese a la farmacoterapia combinada. Estos individuos tienen un alto riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria y las complicaciones clínicas de ésta.

AFÉRESIS DE LDL

La opción preferente para el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia refractaria o resistente a los fármacos es la aféresis de LDL. En este proceso, el plasma del paciente se hace pasar a través de una columna que retira selectivamente las LDL y el plasma carente de ellas es regresado al paciente. Los pacientes que reciben una farmacoterapia combinada en las dosis máximas toleradas y que presentan cardiopatía coronaria y un nivel plasmático de LDL-C >5.2 mmol/L (>200 mg/100 ml) o que no tienen cardiopatía coronaria pero sí un nivel plasmático de LDL-C >7.8 mmol/L (>300 mg/100 ml) son elegibles para aféresis de LDL a semanas alternas.

DERIVACIÓN ILEAL PARCIAL

La derivación ileal parcial interrumpe la circulación enterohepática de los ácidos biliares, dando por resultado la regulación al alza del receptor de LDL hepático y reducción en los niveles plasmáticos de LDL-C. La diarrea es un efecto secundario común y después de una cirugía de derivación ileal, aumenta la frecuencia de cálculos renales, cálculos biliares y obstrucción intestinal. La utilidad clínica de la derivación ileal parcial en este momento está limitada a los pacientes con hipercolesterolemia grave con triglicéridos normales que no pueden tolerar ninguna de las medicaciones liporredutoras existentes y que no tienen acceso a la aféresis de LDL. La derivación ileal parcial no ha resultado eficaz en pacientes con hipercolesterolemia grave que no han respondido en forma adecuada a las estatinas.

Tratamiento de las HDL-C bajas

Una reducción intensa en los niveles plasmáticos de HDL-C (<0.5 mmol/L [<20 mg/100 ml]) acompañada de niveles de triglicéridos <4.5 mmol/L (<400 mg/100 ml) por lo general indica la existencia de un trastorno genético, como una mutación en la apoA-I, deficiencia de LCAT o enfermedad de Tangier. Los niveles de HDL-C <0.5 mmol/L (<20 mg/100 ml) son comunes en caso de hipertrigliceridemia grave, en la cual el centro de atención primaria será el tratamiento de los triglicéridos. Las causas secundarias de reducciones más moderadas en las HDL plasmáticas (0.5 a 10.3 mmol/L [20 a 40 mg/100 ml]) se tendrán en cuenta ([cuadro 335-5](#)). El tabaquismo se suspenderá, a las personas obesas se les alentará para que bajen de peso, a las personas sedentarias se les estimulará para que hagan ejercicio y se logrará un control óptimo de la diabetes. Cuando sea posible, se suspenderán los medicamentos que conllevan una reducción en los niveles plasmáticos de

HDL-C. La presentación de un nivel plasmático bajo aislado de HDL-C en un paciente con LDL-C plasmática limítrofe será motivo para considerar el tratamiento con agentes reductores de LDL en individuos con alto riesgo. Las estatinas aumentan los niveles plasmáticos de HDL-C sólo de manera modesta (alrededor de 5 a 10%). Los fibratos también tienen un efecto modesto sobre los niveles plasmáticos de HDL-C (aumentando los niveles en alrededor de 5 a 15%) excepto en pacientes con hipertrigliceridemia concomitante, en quienes pueden ser más eficaces. La niacina es el agente terapéutico más eficaz y puede aumentar los niveles plasmáticos de HDL-C hasta en aproximadamente 30 por ciento.

En ningún ensayo clínico se ha abordado adecuadamente el problema de si debiera aplicarse la intervención farmacoterapéutica para aumentar específicamente los niveles de HDL-C. En tanto no se disponga de tales estudios, será razonable emprender el tratamiento (con un fibrato o con niacina) específicamente dirigido a reducir los niveles plasmáticos de triglicéridos y aumentar el nivel plasmático de HDL-C en personas con cardiopatía coronaria establecida y niveles bajos de HDL-C y en quienes los valores plasmáticos de LDL-C están en la meta o por debajo de ésta.

HARRISON ONLINE > Parte XIV. Endocrinología y metabolismo > Sección 3. Trastornos del metabolismo intermedio > Capítulo 335. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas > Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas > Trastornos primarios del metabolismo de las lipoproteínas que contienen ApoB (causa desconocida) > Hipertrigliceridemia familiar >

Cuadro 335-4. Clasificación de Frederickson de las hiperlipoproteinemias

Fenotipo	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipoproteína alta	Quilomicrones	LDL	LDL y VLDL	Remanentes de quilomicrón y VLDL	Remanentes de quilomicrón y VLDL	Quilomicrones y VLDL
Triglicéridos	++++	--	++	++ a +++	++ a +++	++++
Colesterol	+ a ++	+++	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++ a +++
LDL-colesterol	↓	↑	↑	↓	↓	↓↓
HDL-colesterol	↓↓↓	↓	↓	--	--	↓↓↓
Aspecto del plasma	Lechoso	Claro	Claro	Turbio	Turbio	Lechoso
Xantomas	Eruptivos	Tendinosos, tuberosos	Ninguno	Palmares, tuberoeruptivos	Palmares, tuberoeruptivos	Eruptivos
Pancreatitis	+++	0	0	0	0	+++
Aterosclerosis coronaria	0	+++	+++	+++	+++	+/-

Aterosclerosis periférica	0	+	+	++	++	+/-
Defectos moleculares	LPL y apoC-II	Receptor de LDL y apoB-100	Desconocido	ApoE	ApoE	Desconocidos
Nomenclatura genética	FCS	FH, FDB	FCHL	FDBL	FDBL	FHTG

Nota: LPL, lipasa de lipoproteína; apo, apolipoproteína; FCS, síndrome de quilomicronemia (*familial chylomicronemia syndrome*); FH, hipercolesterolemia familiar; FDB, defecto familiar en apoB (*familial defective apoB*); FCHL, hiperlipidemia familiar combinada; FDBL, disbetalipoproteinemia familiar; FHTG, hipertrigliceridemia familiar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados. [Aviso de privacidad](#) Cualquier uso debe estar sujeto a los [Términos de Uso](#) y [Aviso](#).

HARRISON ONLINE > Parte XIV. Endocrinología y metabolismo > Sección 3. Trastornos del metabolismo intermedio > Capítulo 335. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas > Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas > Trastornos secundarios del metabolismo de las lipoproteínas >

Cuadro 335-5. Formas secundarias de hiperlipidemia

LDL		HDL					
Altas	Reducidas	Altas	Reducidas	VLDL altas	IDL altas	Quilomicrones altos	Lp(a) alta
Hipotiroidismo	Hepatopatía grave	Alcohol	Tabaquismo	Obesidad	Mieloma múltiple	Enfermedad autoinmunitaria	Insuficiencia renal
Síndrome nefrótico	Absorción deficiente	Ejercicio	Diabetes mellitus tipo 2	Diabetes mellitus tipo 2	Gammapatía monoclonal	Fármacos: isotretinoína	Inflamación
Colestasis	Desnutrición	Exposición a hidrocarburos clorados	Obesidad	Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Enfermedad autoinmunitaria		Menopausia
Porfiria intermitente aguda	Enfermedad de Gaucher	Fármacos: estrógenos	Desnutrición	Hepatitis	Hipotiroidismo		Orquiectomía
Anorexia nerviosa	Enfermedades infecciosas		Enfermedad de Gaucher	Alcohol			Hipotiroidismo

	crónicas						
Hepatoma	Hipertiroidismo		Fármacos: esteroides anabólicos, betabloqueadores	Insuficiencia renal			Acromegalia
Fármacos: tiazidas, ciclosporinas, tegretol	Fármacos: toxicidad de niacina			Sepsis			Nefrosis
				Estrés			Fármacos: hormona de crecimiento
				Síndrome de Cushing			
				Embarazo			
				Acromegalia			
				Lipodistrofia			
				Fármacos: estrógenos, betabloqueadores, furosemida, glucocorticoides, resinas fijadoras de ácidos biliares, ácido retinoico, inhibidores de la proteasa del VIH			

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; Lp(a), lipoproteína A.

Cuadro 335-6. Resumen de los principales fármacos utilizados para el tratamiento de la hiperlipidemia

Fármaco	Principales indicaciones	Dosis inicial	Dosis máxima	Mecanismo	Efectos secundarios comunes
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA	LDL altas			↑Síntesis de colesterol, ↓ receptores a LDL hepáticas, ↓ producción de VLDL	Mialgias, artralgias, elevación en las transaminasas, dispepsia
Lovastatina		20 mg al día	80 mg al día		
Pravastatina		40 mg a la hora de acostarse	80 mg a la hora de acostarse		
Simvastatina		20 mg a la hora de acostarse	80 mg a la hora de acostarse		
Fluvastatina		20 mg a la hora de acostarse	80 mg a la hora de acostarse		
Atorvastatina		10 mg a la hora de acostarse	80 mg a la hora de acostarse		
Rosuvastatina		10 mg a la hora de acostarse	40 mg a la hora de acostarse		
Secuestradores de ácidos biliares		LDL altas			
Colestiramina	4 g al día		32 g al día		
Colestipol	5 g al día		40 g al día		
Colesevelam	3 750 mg al día		4 375 mg al día		

Ácido nicotínico	LDL altas, HDL bajas, TG altas			↓Síntesis hepática de VLDL	Rubor cutáneo; trastorno gastrointestinal; glucosa alta, ácido úrico y pruebas de la función hepática altas
De liberación intermedia		100 mg cada 8 h	2 g tres veces al día		
De liberación sostenida		250 mg cada 12 h	1.5 g cada 12 h		
De liberación prolongada		500 mg a la hora de acostarse	2 g a la hora de acostarse		
Derivados de ácido fibríco	TG altas, remanentes altos			↑LPL, ↓síntesis de VLDL	Dispepsia, mialgia, cálculos biliares, elevación de las transaminasas
Gemfibrozil		600 mg cada 12 h	600 mg cada 12 h		
Fenofibrato		160 mg cada día	160 mg cada día		
Aceites de pescado	TG muy altos	3 g al día	12 g al día	↓Producción de quilomicrones y VLDL	Dispepsia, diarrea, olor del aliento a pescado
Inhibidores de la absorción de colesterol	LDL altos	10 mg al día	10 mg al día	↓Absorción de colesterol intestinal	Transaminasas altas
Ezetimibe					

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; TG, triglicéridos; LPL, lipasa de lipoproteína.