

# Ruta de los lípidos endógenos

## *Route of endogenous lipids*

Díaz Díaz JL<sup>1</sup>, Argüeso Armesto R<sup>2</sup>, Pena Seijo M<sup>3</sup>, Monte Secades R<sup>4</sup>, De Toro Santos M<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña. <sup>2</sup>Sección de Endocrinología. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU). SERGAS. Ourense

La “ruta de los lípidos endógenos”, en ayuno y postingesta, ha permitido a los mamíferos transportar vía lipoproteínas VLDL una potente fuente de energía (triglicéridos), incluso en períodos de ayuno, a tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) para su utilización o almacenamiento. Además, dicha ruta garantiza el aporte de colesterol mediante lipoproteínas LDL a cualquier tejido para reparación de membranas y, a tejidos especializados (suprarrenales, gónadas) para la síntesis de vitamina D, hormonas esteroideas y sexuales. Las lipoproteínas protagonistas de este proceso (VLDL, IDL y LDL) son altamente aterogénicas de manera que modificaciones cuantitativas y/o cualitativas de las mismas, como las que se producen en algunos trastornos hereditarios (Hipercolesterolemia Familiar, Hiperlipemia Familiar Combinada o Disbetalipoproteinemia), favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Resulta obvio, por tanto, que las estatinas, el ácido nicotínico y/o los fibratos, fármacos que actúan sobre esta vía disminuyendo el capital aterogénico de partículas lipoprotéicas, hayan demostrado beneficios en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular. No sorprende tampoco el desarrollo de nuevos fármacos que actúen sobre puntos clave de esta ruta metabólica (síntesis APO B100, MTP, escualeno sintasa).

## 1. Fisiología

La “ruta de los lípidos endógenos” se inicia en el hígado con la síntesis y secreción de VLDL (del inglés Very Low Density Lipoprotein; lipoproteína de muy baja densidad). A medida que se metabolizan, las VLDL generan sus remanentes o IDL (del inglés Intermediate Density Lipoprotein; lipoproteína de densidad intermedia) que pueden ser absorbidas a nivel hepático o transformadas a su vez en LDL (del inglés Low Density Lipoprotein; lipoproteínas de baja densidad), partículas de destino final hepático.

**1.1 Síntesis y secreción de las VLDL:** tiene lugar en el hepatocito (figura 1), en un proceso similar a la síntesis de quilomicrones, con algunas diferencias bien conocidas que enumeramos a continuación.

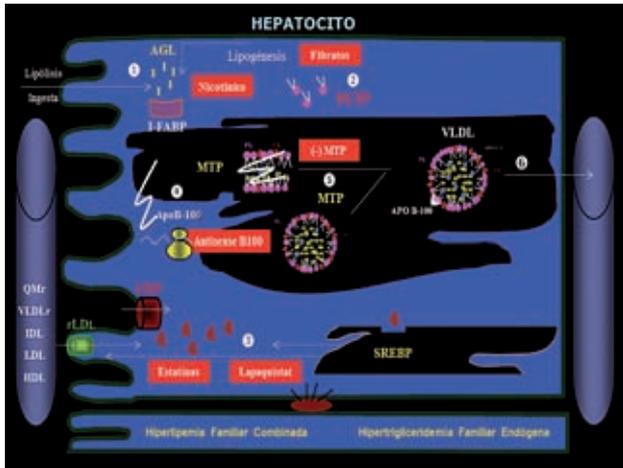
- La fuente de ácidos grasos, que constituye el factor modulador más importante del proceso, es doble: extrahepática (ingesta y/o lipólisis de grasa periférica) y lipogénesis intrahepática (figura 1, paso ①). La elevada ingesta

de hidratos de carbono favorece la lipogénesis endógena y con ella la síntesis de VLDL mediante la formación del sustrato AcetilCoA.

- La PTPL (del inglés Phospholipid Transfer Protein; proteína de transferencia de fosfolípidos) participa en la adición de fosfolípidos a las VLDL en formación (figura 1, paso ②).
- El contenido de colesterol libre intracelular es un elemento clave en la síntesis de VLDL. En condiciones fisiológicas supone la suma del colesterol obtenido del catabolismo lipoprotéico, y de la propia síntesis celular, que a su vez depende del nivel crítico de colesterol en la membrana del retículo endoplasmático. Todo este proceso está controlado por reguladores de la expresión génica denominados SREBPs (del inglés Sterol Regulatory Element Binding Proteins 1 y 2; proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides) de manera que cuando la concentración intracelular de esteroides cae, los SREBPs estimulan tanto la síntesis de la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que es el enzima limitante, como la expresión del LDLR (del inglés Low Density Lipoprotein Receptor; receptor de lipoproteínas de baja densidad), con lo que aumenta su captación intracelular (figura 1, paso ③). El aumento del colesterol intracelular produce un efecto inverso.
- Una cuarta característica diferenciadora es que la apolipoproteína que se sintetiza para las VLDL es una isoforma completa y no truncada, denominada apolipoproteína B100 (Apo B100 en figura 1, paso ④).

A partir de aquí, la síntesis de VLDL sigue un proceso similar a la de los quilomicrones; a medida que es sintetizada, Apo B100 va penetrando en la luz del retículo endoplasmático rugoso y acepta lípidos complejos (figura 1, paso ⑤), sobre todo triglicéridos pero también fosfolípidos y colesterol esterificado que le son transferidos por la acción de la MTP (del inglés Microsomal Transference Protein; proteína de transferencia microsomal). La partícula lipoprotéica así creada se fusiona con otra partícula esférica de mayor tamaño y cantidad de triglicéridos pero carente de Apo B100, madurando en el aparato de Golgi y siendo finalmente transferida por exocitosis a la circulación sinusoidal (figura 1, paso ⑥).

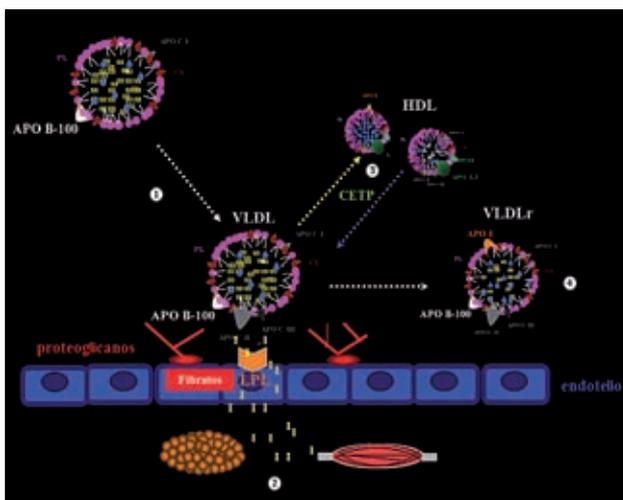
Figura 1. Síntesis y secreción de VLDL



**1.2 Catabolismo de las VLDL** (figuras 2 y 3): Una vez alcanzan la circulación, las VLDL experimentan también un proceso de maduración (figura 2, paso ①) en el que adquieren apolipoproteínas CII y CIII (Apo CII y Apo CIII) pero, a diferencia de los quilomicrones, no adquieren apolipoproteína E (Apo E) ni apolipoproteína A (Apo A).

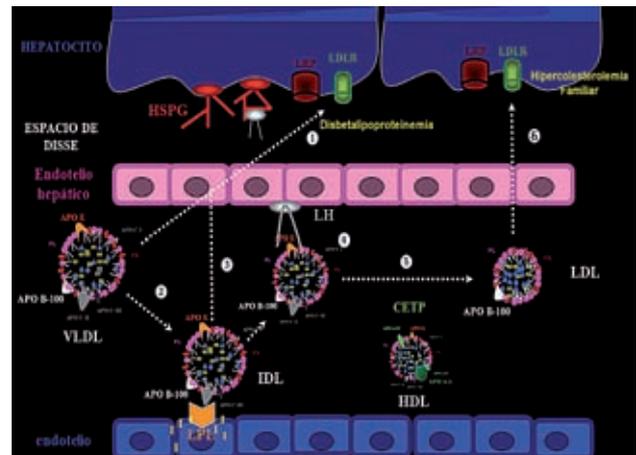
Las partículas ya maduras entran en la cascada lipolítica de la misma forma que los quilomicrones, gracias a la acción de la LPL (del inglés Lipoprotein Lipase; lipoproteinlipasa), que las va deslipidando progresivamente (figura 2, paso ②). Este remodelado facilita la cesión de Apo E desde partículas HDL (del inglés High density Lipoprotein; lipoproteínas de alta densidad) a las VLDL. Además, gracias a la acción de la CETP (del inglés Cholesteryl Ester Transfer Protein; proteína de transferencia de ésteres de colesterol), se produce el paso de triglicéridos y fosfolípidos desde la VLDL a las HDL y, de colesterol esterificado en sentido inverso (figura 2, paso ③), dando como resultado partículas remanentes de VLDL o IDL (figura 2, paso ④).

Figura 2. Catabolismo de las VLDL



La mitad de esos remanentes es reabsorbida a nivel hepático (figura 3, paso ①) vía LDLR y/o LRP (del inglés LDL Receptor-related Protein; proteína relacionada con el receptor de LDL). La otra mitad sigue la cascada lipolítica como IDL, de menor tamaño y contenido en triglicéridos, mayor densidad y contenido en colesterol esterificado (figura 3, paso ②)

Figura 3. Metabolismo de las IDL y LDL



**1.3 Metabolismo de las IDL y LDL** (figura 3): las IDL puede ser aclaradas por el hígado vía receptores LDLR y/o LRP de manera similar al aclaramiento de quilomicrones y VLDL (figura 3, paso ③), o continuar el remodelado en la cascada lipolítica sometiendo a la acción de la LPL y posteriormente de la HL (del inglés Hepatic Lipase; lipasa hepática), tras lo cual las IDL pierden además Apo C y Apo E (figura 3, paso ④).

Posteriormente estas partículas entran en contacto una vez más con las HDL para, mediante la acción de la CETP, intercambiar triglicéridos por colesterol (figura 3, paso ⑤). Como producto final se generan partículas de menor tamaño y contenido de triglicéridos, mayor densidad y contenido de colesterol y que solo tienen ApoB 100 en superficie (una molécula por partícula); son las LDL.

Las LDL son las principales depositarias del colesterol circulante, utilizado para la síntesis hormonal (esteroides, vitaminas D, hormonas sexuales) y/o reparación de membranas, aunque en su mayor parte son eliminadas vía receptor específico en el hígado (figura 3, paso ⑥).

## 2. Errores metabólicos

### 2.1 Primarios

**Hipertrigliceridemia Familiar Endógena** (figura 1): trastorno autosómico dominante de penetrancia variable, habiéndose descrito algunos casos esporádicos. El defecto todavía no se ha definido y se piensa que pueda tratarse de un “cajón de sastre” genético en el que variantes comunes con poco impacto metabólico como polimorfismos en intrones del gen de la LPL, variantes en el promotor de Apo CIII y/o alelos

ε2 y ε4 de la Apo E, pueden expresarse fenotípicamente con hipertrigliceridemia cuando coexistan algunos conocidos desencadenantes (obesidad, alcoholismo, dieta grasa, tabaquismo). La interacción gen-entorno ambiental es por tanto muy importante. Además, el proceso se asocia también a hipertensión arterial, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes mellitus e hiperuricemia. Se ha estimado una prevalencia del 1% en población general y un 5% entre los supervivientes de un infarto agudo de miocardio. Se considera que el trastorno metabólico se debe al aumento de la síntesis de VLDL, asociada o no a lipólisis defectuosa, y algunos autores postulan que el elemento patogénico subyacente es la insulinoresistencia. Suele expresarse tras la pubertad y cursa con hipertrigliceridemia entre 200 y 700 mg/dL (fenotipo IV), a expensas de VLDL de mayor tamaño pero no aumentadas en número por lo que los niveles de Apo B plasmática se sitúan dentro de la normalidad. El colesterol HDL (cHDL) es bajo y el colesterol LDL (cLDL) normal o bajo con el denominado "fenotipo B" (partículas LDL pequeñas y densas). En homocigóticos para la mutación c.433C>T (Q145X) del gen de la Apo AV o, si coexiste disminución de actividad de la LPL primaria o secundaria (diabetes, obesidad, alcohol, embarazo, tiazidas a alta dosis, betabloqueantes, inhibidores de las proteasas, estrógenos o glucocorticoides), puede aparecer un fenotipo V con quilomicronemia en ayunas y niveles de triglicéridos plasmáticos superiores a 1000 mg/dL. El impacto de este trastorno sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular entre quienes lo padecen es controvertido y parece condicionado por los niveles de cHDL y/o la existencia del fenotipo B. Algunas variantes de Apo E (E3/3, E4/3 o E4/2), polimorfismos Apo CIII (SstI, S2, -455T>C, -482C>T, homocigotos -455C) o de LPL como la Gly188Glu (Odds Ratio 4,9) y variantes de Apo AV (A5\*2/A5\*3) confieren un mayor riesgo. El tratamiento pasa por la implementación de hábitos de vida adecuados con medidas dietéticas (bajo consumo de grasas), ejercicio, disminución de peso y eliminación de tóxicos (tabaco y alcohol). Se recomiendan estatinas cuando el paciente tenga cifras elevadas de cLDL para el nivel de riesgo. Se considerará el tratamiento con fibratos y/o nicotínico cuando el paciente esté en objetivos para cLDL (frecuentemente) y fuera de objetivos para el colesterol no HDL (colesterol total-cHDL) y/o tenga cifras de triglicéridos mayores de 500mg/dL, siguiendo recomendaciones internacionales.

**Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC):** el estudio de extensos árboles genealógicos de familias afectadas ha llevado a considerarlo como un trastorno hereditario autosómico dominante con elevada penetrancia y bases genéticas heterogéneas y desconocidas, hasta cuestionarse si se trata de una única entidad. En este sentido se ha relacionado la HFC con algunos polimorfismos (usf1 s2), mutaciones en el gen de la LPL (actividad reducida en 30-50% de los casos) y alelos del cluster Apo AI-CIII-AIV-AV (cromosoma 11q23).

Tiene una prevalencia estimada en la población de un 1-2%. La patogenia es compleja y tampoco aclarada en su conjunto pero se sabe que hay un hiperflujo de ácidos grasos libres al hígado, consecuencia de su mala gestión en tejido adiposo donde se ha demostrado baja actividad de ASP (del inglés Acyl-Stimulating Protein; proteína estimulante de la acilación) y HSL (del inglés Hormone-Sensitive Lipase; lipasa sensible a hormonas). Este defecto provoca un aumento de la síntesis hepática de Apo B y aumento consecuente en la producción de partículas VLDL que son de menor tamaño que las presentes en sujetos sanos o con Hipertrigliceridemia Familiar. En su metabolismo estas partículas rinden LDL pequeñas y densas altamente aterogénicas (fenotipo B). Puede asociarse o no lipólisis defectuosa. Los individuos afectados presentan dislipemia a partir de la pubertad, siendo característica la variabilidad fenotípica interindividual entre miembros de una misma familia e intraindividual, a lo largo de la vida, como respuesta a modificaciones dietéticas, en la actividad física o el peso y, a factores exógenos (alcohol y/o fármacos). Puede aparecer hipercolesterolemia aislada a expensas de cLDL o fenotipo IIa (menos frecuente), hipertrigliceridemia (200-500 mg/dl) por aumento de partículas VLDL (fenotipo IV) o hiperlipemia mixta por aumento de ambas LDL y VLDL (fenotipo IIb), característica del trastorno. Es frecuente que haya niveles bajos de cHDL (relacionado con

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Hiperlipemia Familiar combinada. Red temática de Investigación Cardiovascular en Hiperlipemias Genéticas (ISCIII)

### 1. Familia afectada

Dos o más miembros de primer grado afectados de hiperlipidemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipidemia mixta (IIb) o hipertrigliceridemia (IV).

#### - Exclusión:

- Presencia de xantomas tendinosos en la familia.
- Cifras de cLDL >300 mg/dl en dos o más familiares de primer grado con fenotipo IIa.

### 2. Diagnóstico de miembro afectado

En adultos: colesterol total >240 mg/dl (o cLDL >160 mg/dl) y/o triglicéridos >200 mg/dl

En menores de 20 años colesterol total >200 mg/dl (o cLDL >130 mg/dl) y/o triglicéridos >120 mg/dl.

#### - Descartar causas secundarias:

- Índice de masa corporal >35 kg/m<sup>2</sup>.
- HbA1c >10% (en sujetos con hiperlipidemia mixta o hipertrigliceridemia).
- Hipotiroidismo no controlado.
- Consumo de alcohol >40 gr/día

variaciones en la región 16q22-24.1) y las concentraciones de Apo B se encuentran elevadas de forma característica (> 125 mg/dL). La presencia de arco corneal es infrecuente y los afectados no presentan xantomas tendinosos. La ausencia de un marcador genético, clínico o bioquímico específico dificulta el diagnóstico. Debido a su heterogeneidad, complejidad y la falta de defectos genéticos que la definan, no hay unanimidad a la hora de definir unos criterios clínicos diagnósticos aceptados universalmente para HFC. En la tabla 1 se recogen los criterios propuestos por la Red Temática de Investigación Cardiovascular en Hiperlipemias Genéticas (Instituto de Salud Carlos III). El trastorno se asocia frecuentemente a la hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, obesidad y a menudo hay solapamiento con el síndrome metabólico. Es habitual la insulinoresistencia, incluso en normotensos, no obesos, normotriglicéridémicos o con tolerancia normal a la glucosa.

Además se ha definido un estado protrombótico asociado a la HFC con coagulación activada y fibrinólisis alterada (aumento de PAI-1). Con todo ello no extraña que sea frecuente la enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura, habitualmente por coronariopatía (polimorfismo *usf1 s2*), habiéndose detectado en el 10-20% de los supervivientes de un infarto agudo de miocardio. El tratamiento de los trastornos lipídicos dependerá del fenotipo existente en un momento dado, considerando que el objetivo terapéutico primario debe ser el control del cLDL, para lo que las estatinas constituyen el tratamiento de elección. La ezetimiba puede ser de utilidad en intolerantes a estatinas o en aquellos en los que a pesar de alta dosis de estatinas no se haya alcanzado el objetivo para cLDL. El ácido nicotínico asociado a estatinas o en monoterapia (en intolerantes a estatinas) puede ser un fármaco especialmente útil para controlar el resto de las alteraciones lipídicas pues reduce la triglicéridemia y eleva de forma considerable el nivel de cHDL, amén de contribuir a la reducción del cLDL. Los fibratos podrían indicarse en pacientes con fenotipo IV o con fenotipo IIb y niveles de cLDL muy bien controlados (pueden elevarlo).

**Disbetalipoproteinemia:** denominada también como enfermedad de la "Beta ancha", " $\beta$ -lipoproteína flotante" o "hiperlipoproteinemia tipo III". La Apo E es un factor clave en la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL e IDL) al actuar como ligando del LRP y LDLR a nivel hepático. El gen de la Apo E se halla en el cromosoma 19 (19q13.2) con 3 alelos típicos ( $\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 2$ ) que dan lugar a 3 isoformas de Apo E según los aminoácidos presentes en residuos 112 y 158 de la proteína: Apo E4 (arginina-arginina), Apo E3 (cisteína-arginina) y Apo E2 (cisteína-cisteína). Este polimorfismo determina la existencia de 6 fenotipos distintos de Apo E (E4/4, E3/3, E2/2, E2/3, E2/4 y E4/3) con distinta prevalencia en la población; el más frecuente de ellos es el Apo E3/3. La afinidad por el LDLR es distinta para cada isoforma; comparadas con

Apo E3, Apo E4 tiene mayor afinidad y Apo E2 menos. Por todo ello, los homocigotos Apo E2/2, forma más frecuente de disbetalipoproteinemia familiar (herencia autosómica recesiva), no pueden aclarar remanentes de quilomicrones y VLDL que se acumularán en sangre dando lugar a la clásica banda "beta ancha" en la electroforesis. Aunque el fenotipo Apo E2/2 (condición necesaria) se encuentra en un 1% de la población, sólo un 1-2% de éstas presentará dislipemia (prevalencia 1-5/10.000 población adulta) y es que para ello es precisa la existencia de algún cofactor que provoque mayor producción de VLDL (dieta rica en grasas, alcohol, embarazo, hipotiroidismo, diabetes...) por lo que el trastorno constituye un paradigma de interacción gen-ambiente. Los afectados suelen presentar un perfil analítico de hiperlipemia mixta con cifras similares de colesterolemia (300-500 mg/dL) y triglicéridemia (300-700 mg/dL). Las partículas VLDL son grandes, boyantes, ricas en triglicéridos y colesterol, con un relación colesterol-VLDL/triglicéridos > 0.3 (utilizando mg/dL; en condiciones normales el cociente es 0.2) de manera que la fórmula de Friedwald (cLDL = colesterol total - cHDL + triglicéridos/5) sobrestima en estos casos el valor de cLDL habiendo propuesto algunos autores una fórmula corregida (cLDL = colesterol total - HDLc + triglicéridos/2.7). En general los niveles plasmáticos de cLDL son bajos, de cHDL normales o bajos y de Apo B48 y ApoE elevados. Si el fenotipo Apo E2/2 coexiste con hipercolesterolemia familiar puede simular una hiperlipemia familiar combinada por tener cLDL más elevado y triglicéridos menores que la forma clásica de disbetalipoproteinemia. Suele afectar más a varones adultos (raro en jóvenes y mujeres premenopáusicas). Son frecuentes los xantomas tuberoeruptivos (rodillas, codos, nalgas), patognomónicos los xantomas estriados en surcos palmares (amarillo-anaranjados) e infrecuentes los xantomas tendinosos, arco corneal y xantelasmas. La disbetalipoproteinemia es altamente aterogénica y puede elevar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de 5 a diez veces siendo más frecuentes la coronariopatía y la arteriopatía periférica que la enfermedad cerebrovascular. Dadas la características del proceso, el tratamiento de elección son los fibratos (fenofibrato o gemfibrozilo) o el ácido nicotínico, reservándose las estatinas para los infrecuentes casos en los que coexista una elevación de cLDL.

**Hipercolesterolemia Familiar:** entendemos por hipercolesterolemia familiar "monogénica" (HF) un conjunto de trastornos del metabolismo lipídico de carácter hereditario, caracterizados por hipercolesterolemia - a expensas de cLDL - desde edades tempranas de la vida y una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica precoz. A día de hoy se han identificado 5 trastornos hereditarios como causa de hipercolesterolemia familiar, el más frecuente de todos la Hipercolesterolemia Familiar clásica (HF1) seguida de la Apo B Defectuosa Familiar (BDF o HF2), siendo más raras la causada por mutaciones en el gen de la PCSK9

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Hipercolesterolemia (MED-PED holandés)

Historia familiar	Puntuación (en caso afirmativo)
I. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II. Familiar de primer grado con cLDL $\geq$ 210 mg/dl, y/o	1
III. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
IV. Hijo menor de 18 años con cLDL $\geq$ 150 mg/dl	2
<b>Historia personal</b>	
I. Antecedentes de enfermedad coronaria precoz.	2
II. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz: < 55 años en hombres, < 60 años en mujeres)	1
<b>Examen físico</b>	
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco corneal antes de los 45 años	4
<b>Analítica en ayunas (con triglicéridos &lt; 200 mg/dl)</b>	
I. cLDL $\geq$ 330 mg/dl	8
II. cLDL 250-329 mg/dl	5
III. cLDL 195-249 mg/dl	3
IV. cLDL 155-194 mg/dl	1
<b>Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar</b> Cierto $\geq$ 8 puntos. Probable 6-7 puntos	

(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9; HF3), la deficiencia de colesterol 7  $\alpha$  hidroxilasa (CYP7A1) o la Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva (HAR)

- Hipercolesterolemia Familiar clásica (HF1): trastorno hereditario autosómico codominante debido a mutaciones en el gen que codifica el LDLR, situado en el cromosoma 19p 13.2, donde normalmente 18 exones codifican de forma ordenada los 5 dominios de dicha proteína. El defecto puede afectar a la propia síntesis del receptor, su transporte a la superficie celular, unión a lipoproteínas, internalización o incluso reciclado, condicionando un aclaramiento defectuoso de partículas LDL en la sangre (figura 3). Se han descrito más de 1000 mutaciones distintas hasta la fecha en todo el mundo, unas 200 identificadas en territorio español. Su distribución por tanto es universal, con una prevalencia de 1/500 individuos para la forma heterocigota (HFh) y 1/1.000.000 para la homocigota. El rasgo clínico característico y patognomónico aunque poco frecuente es la presencia de xantomas tendinosos (figura 4) y cutáneos. Pueden aparecer además xantelasmas y arco corneal, aunque inespecíficos. Los pacientes con HF tienen valores de cLDL el doble o triple de los observados en población general, oscilando entre 190 y 400mg/dL; los triglicéridos se sitúan generalmente en valores normales aunque en algunos casos podrían estar elevados. El diagnóstico de certeza se aproxima al binomio defecto genético-alteración funcional, es decir, mutación conocida o nueva e hipercolesterolemia. No hay unanimidad entre la comunidad científica internacional para definir cuáles deberían de ser los criterios clínicos inequívocos para el diagnóstico de HF, aunque los más difundidos son los criterios MEDPED holandeses (tabla 2), habiéndose estimado

para una puntuación de al menos 8 puntos (diagnóstico de certeza), una sensibilidad del 41% y especificidad de 88%. Tampoco se conoce el punto de corte de mayor sensibilidad para utilizar la determinación de cLDL como exclusiva herramienta diagnóstica pues, aunque sus valores son mayores en sujetos con HF que en la población general, el rango se solapa entre ambas poblaciones, especialmente en sujetos jóvenes donde mayor beneficio tendría el cribado de casos HF. Tanto es así que el cribado genético mejora la identificación de casos de HF hasta en un 15-20%. La historia natural de la HF está íntimamente ligada al desarrollo de enfermedad cardiovascular pues la principal causa de muerte en estos pacientes es la cardiopatía isquémica; el 50% de las mujeres y 85% de los varones no tratados sufrirá un evento coronario antes de los 65 años (10% de los casos de cardiopatía isquémica en algunos países) por lo que el valor y extensión de los restantes factores de riesgo cardiovascular clásicos no es comparable al de la población general. Las escalas de valoración de riesgo cardiovascular no permiten hacer predicciones en esta población y las guías de práctica clínica no responden a sus peculiaridades, por lo que ha sido necesario el desarrollo de un abordaje específico. El uso de hipolipemiantes, en especial estatinas, en sujetos con poblaciones HFh se ha asociado con una mejora del pronóstico cardiovascular sin modificar la mortalidad no cardiovascular. Frecuentemente es necesario el uso de ezetimiba, resinas y/o nicotínico asociados a estatinas para aproximarse o incluso alcanzar el objetivo terapéutico para cLDL (una reducción de al menos 50% de cLDL se considera aceptable). El ácido nicotínico es además el único hipolipemiente capaz de reducir los niveles de

Figura 4. Xantomas tendinosos aquileos en un caso de Hipercolesterolemia Familiar Homocigota clásica



lipoproteína (a), factor de riesgo en sujetos con HF.

- ApoB Defectuosa Familiar (BDF): defecto también autosómico dominante. Aunque se han reconocido hasta 4 polimorfismos para el gen de la apoB (cromosoma 2) asociados todos ellos a defectos funcionales, el defecto más frecuente es el R3500Q (cambio de glutamina por arginina en el codón 3.500). Es un trastorno genético de la raza caucasiana cuya aparición data de unos 6.000-7.000 años y que se ha vinculado a la existencia de “pueblos celtas” que por entonces moraban centroeuropa. En esa línea no ha sido posible identificarlo en probandos de japoneses o israelíes con hipercolesterolemia familiar. En Europa supone del 2 al 5% de hipercolesterolemias primarias con una prevalencia en la población general variable que oscila entre 1/500-700, claramente mayor en Suiza (1/210), excepcional en Rusia -dos familias identificadas hasta la fecha- e inexistente en Finlandia. En España se había estimado una prevalencia de 2.8 casos/100.000 habitantes tras identificar la primera familia. A raíz de la publicación de los primeros datos del Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar se apreció una prevalencia del 1.4% entre sujetos con hipercolesterolemias primaria (13/913). El defecto condiciona una reducción al 20-30% en el aclaramiento de partículas LDL circulantes. A pesar de ello hay una regulación al alza del transporte reverso del colesterol y de la actividad del receptor LDL que determina un aumento en la captación hepática de remanentes VLDL y una menor conversión de éstos en LDL. Aunque en presencia de un sustrato ambiental y genético adecuado puede dar lugar a un síndrome clínico indistinguible de la HFh, a menudo se presenta con un fenotipo más favorable: menor prevalencia de xantomas y arco corneal, niveles de colesterol total y cLDLc inferiores y cHDLc mayores, con enfermedad cardiovascular más tardía. A pesar de ello se considera que el manejo clínico y terapéutico de estos pacientes no debe ser distinto al del pacientes con HFh.
- Mutaciones en el gen de la PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9; HF3): PCSK9 es un serinproteasa de localización fundamentalmente hepática e intestinal, perteneciente a la familia de las subtilasas secretoras que interviene en la homeostasis del colesterol, favoreciendo el catabolismo de LDLR e impidiendo su reciclado a la superficie celular. Su actividad, por tanto, disminuye la cantidad de LDLR y aumenta las concentraciones plasmáticas de cLDL. El gen que codifica la proteína se localiza en el cromosoma 1 (1p 32.3) y en él pueden producirse mutaciones con repercusión funcional opuesta, es decir, ganancia o pérdida de función. Desde 2003 las mutaciones con ganancia de función se han relacionado con fenotipo HF suponiendo un 2-3% de pacientes diagnosticados clínicamente de HF sin mutaciones detectadas en los genes de LDLR o Apo B. Los niveles de cLDL son algo más bajos que en la HF1 aunque sigue habiendo un riesgo cardiovascular alto que puede controlarse dada la mejor respuesta a tratamiento con estatinas que presentan estos pacientes. Las mutaciones que conducen a pérdida de función dan lugar a un aumento del número de LDLR, menores concentraciones plasmáticas de cLDL y riesgo cardiovascular disminuido respecto a controles.
- Deficiencia de colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa (CYP7A1): la colesterol 7- $\alpha$ -hidroxilasa es un enzima perteneciente a la superfamilia del citocromo P450, que cataliza el primer paso en la síntesis hepática de ácidos biliares (paso limitante). Polimorfismos en el gen que codifica su síntesis (8q11-q12) se han relacionado con fenotipo HF siguiendo un mismo patrón de herencia autosómica codominante. En estos pacientes los niveles de cLDL son algo más bajos que en la HF clásica y suele haber hipertrigliceridemia. El trastorno predispone a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y a la coledolitiasis. Es característica la pobre respuesta al tratamiento con estatinas.
- Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva (HAR): muy excepcional (unos 50 casos descritos). Descubierta en Cerde-

ña, al analizar probandos con fenotipo de HF homocigótica y ausencia de mutaciones en el gen del LDLR o Apo B. Sigue un patrón de herencia autosómica recesiva siendo característica en los progenitores la cosanguinidad y la ausencia de alteraciones lipídicas. El defecto reside en mutaciones del gen LDLRAP1 (locus 1p35) que codifica una proteína adaptadora necesaria para la internalización y posterior reciclado de los LDLR. Mutaciones con pérdida de función provocan una disminución de LDLR viables y por ello, aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, cLDL e incluso triglicéridos (VLDL y remanentes son aclarados con dificultad). Son características la enfermedad cardiovascular precoz y la buena respuesta a estatinas.

**2.2 SECUNDARIOS:** pueden aparecer de forma aislada o asociados a una dislipemia primaria

**Diabetes Mellitus tipo 2 mal controlada:** puede cursar con hipertrigliceridemia (fenotipo IV) debido a un aumento en la síntesis de VLDL y/o disminución de su catabolismo por una menor actividad de LPL. También puede desencadenarse una disbetalipoproteinemia en sujetos genéticamente predispuestos (Apo E2/E2) por acúmulo de IDL.

**Obesidad:** se relaciona con hiperproducción de VLDL y consecuentemente, de LDL. Puede darse, por tanto, hipertrigliceridemia (fenotipo IV) o dislipemia mixta (fenotipo IIb).

**Anorexia:** a veces cursa con hipercolesterolemia, de causa desconocida.

**Hipotiroidismo:** como consecuencia de una disminución de la actividad hepática de los LDLR se produce aumento de cLDL (fenotipo IIa). También puede aparecer un fenotipo IIb por acúmulo de VLDL (baja actividad de LPL). En individuos con isoforma apo E2/2 la existencia de hipotiroidismo desencadena una disbetalipoproteinemia. El tratamiento hormonal sustitutivo corrige las alteraciones lipídicas asociadas; en caso contrario habrá que sospechar una dislipemia primaria subyacente.

**Síndrome de Cushing:** puede producir hipertrigliceridemia por aumento en síntesis hepática de VLDL (fenotipo IV) o una hiperlipemia mixta por aumento en la conversión de VLDL a LDL por activación de la LPL.

**Síndrome nefrótico:** suele acompañarse de aumento del cLDL (fenotipo IIa) por sobreproducción hepática de apo B, aunque a veces puede haber también una dislipemia mixta (fenotipo IIb), cuando la tasa catabólica de las VLDL disminuye por menor actividad LPL secundaria a pérdidas urinarias de apo CII.

**Insuficiencia renal crónica:** suele dar lugar a un fenotipo IV (menor aclaramiento de las VLDL).

**Trastornos hepáticos:**

- Hepatitis aguda: puede haber hipertrigliceridemia ligera por hipoactividad de HL y defecto en el aclaramiento hepático de quilomicrones y VLDL.

- Colestasis: hay disminución del enzima LCAT (lecitincolesterol aciltransferasa) con hipercolesterolemia a expensas de lipoproteína X (cLDL normal o bajo).

- Hepatoma: puede producir aumento de cLDL

**Alcohol:** se produce hipertrigliceridemia por aumento en la síntesis hepática de VLDL (fenotipo IV)

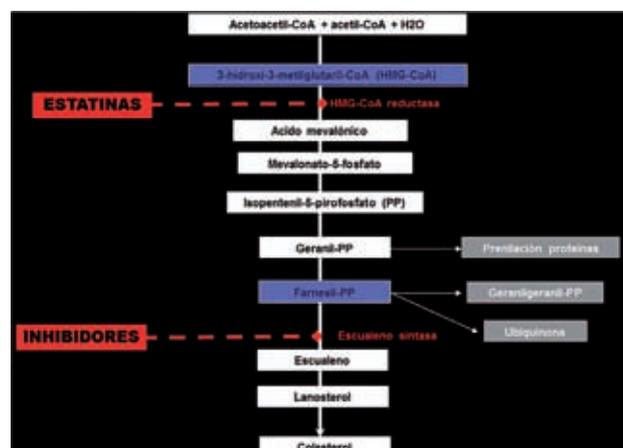
**Fármacos:**

- Estrógenos: producen hipertigliceridemia (fenotipo IV) por mayor producción hepática de VLDL.
- Progestágenos y andrógenos: aumentan el cLDL
- Retinoides: aumentan los triglicéridos (VLDL)
- Amiodarona y ciclosporina pueden producir aumento de cLDL (fenotipo IIa)
- Inhibidores de proteasas: producen hipertrigliceridemia o hiperlipemia mixta (LDL y VLDL)

### 3. Fármacos que actúan sobre la ruta de los lípidos endógenos

**Estatinas:** lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina. Son fármacos que actúan inhibiendo la HMG-CoA reductasa (figura 5), enzima limitante en la síntesis de colesterol, por lo que se producen un aumento compensador de la síntesis de LDLR que favorece el aclaramiento plasmático de partículas LDL y reduce entonces las concentraciones sanguíneas de cLDL.

Figura 5. Biosíntesis del colesterol



Esta reducción del cLDL, del 20% al 50-60%, es distinta para cada estatina aunque en todos los casos dosis-dependiente (tabla 3), siguiendo la conocida regla del 6% que es la reducción adicional del cLDL que se consigue al duplicar la dosis de estatina (tabla 3). Su efecto sobre cHDL (aumenta un 4-10%) y triglicéridos (disminuyen un 10-30%) es inconstante y variable. Los grandes ensayos clínicos con estatinas tanto en prevención primaria como secundaria nos han mostrado que esa reducción del cLDL resulta beneficiosa en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovas-

Tabla 3. Reducción de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) según estatina y dosis

FLUVASTATINA (mg)	PRAVASTATINA (mg)	LOVASTATINA (mg)	SIMVASTATINA (mg)	PITAVASTATINA (mg)	ATORVASTATINA (mg)	ROSUVASTATINA (mg)	↓ cLDL (%)
20	10						20-24
40	20	20	10				25-29
80	40		20	1			30-34
		40	40	2	10		35-39
			80	4	20	5	40-44
					40	10	45-49
					80	20	50-54

cular. La relación entre reducción de cLDL y descenso de accidentes cardiovasculares es lineal y continúa haciendo bueno el aforismo «cLDL cuanto más bajo mejor». En ese sentido, un metanálisis clásico sobre 14 ensayos clínicos (90.000 pacientes tratados durante 5 años), nos mostraba que por cada 38 mg/dL de reducción del cLDL se conseguía una reducción de eventos cardiovasculares mayores de un 21%, desglosado en una reducción de eventos coronarios en un 23%, 19% de mortalidad coronaria y 17% de eventos cerebrovasculares. En otro metaanálisis más reciente de los mismos autores, sobre 5 ensayos que perseguían alcanzar un objetivo terapéutico de cLDL < 100 mg/dL y en los que el comparador era ya una estatina, se mantuvo esa relación: por cada 38 mg/dL de reducción en LDLc se conseguía una reducción de eventos cardiovasculares mayores de un 28%, desglosado en una reducción de eventos coronarios en un 26%, 15% de mortalidad coronaria y 26% de eventos cerebrovasculares. Además de su relevante eficacia, hay que señalar que las estatinas son fármacos de contrastada seguridad, con una frecuencia de efectos adversos globales en torno a un 0.5%, incluyendo elevaciones transitorias de transaminasas, mialgias, aumento de creatinfosfoquinasa (CPK) y trastornos renales entre otras. La mayoría de estos efectos son también dosis dependiente y en ocasiones se han relacionado con interacciones farmacocinéticas. Los efectos adversos serios como hipertransaminasemia al triple de valores normales y/o elevación de CPK diez veces los valores normales son poco frecuentes y la rabiomiolisis excepcional (1/10.000 tratados respecto a placebo)

**Ácido nicotínico** (figura 1): utilizado como hipolipemiante desde hace décadas, su complejo mecanismo de acción se ha ido definiendo en los últimos años. Actúa sobre la ruta metabólica de los lípidos endógenos disminuyendo la síntesis de VLDL por medio de dos mecanismos: uno, efecto antilipolítico con disminución de la liberación de ácidos grasos libres desde tejido adiposo a través del receptor

GPR109A acoplado a la proteína G, y otro, inhibición de la diacilglicerol aciltransferasa-2 hepática (DGAT-2) que participa en la síntesis de triglicéridos. Como resultado, y también con un efecto dosis dependiente (0.5 a 6 gr diarios), disminuye la trigliceridemia (20-30%) y el cLDL (15%); a través de otros mecanismos eleva también el cHDL (20-30%). Además, es el único hipolipemiante comercializado que disminuye la lipoproteína (a).

**Fibratos:** gemfibrozilo, fenofibrato y bezafibrato. Su mecanismo de acción conocido se ciñe a la activación de PPAR $\alpha$  con lo que facilitan o inhiben la expresión de determinados genes implicados en el metabolismo lipídico. En esta ruta metabólica disminuyen la producción hepática de VLDL (ver figura 1) al estimular la betaoxidación y disminuir la síntesis de triglicéridos. Por otro lado, ejercen un efecto lipolítico (figura 2) al aumentar la producción de LPL, lipasa hepática y disminuir la expresión de APO CIII (inhibidor de LPL). Por todo ello, reducen la trigliceridemia entre un 20-50% (efecto principal), pero apenas bajan el cLDL (5-10%) o incluso lo pueden aumentar; actuando sobre otros mediadores, aumentan ligeramente el cHDL (5-15%). Gemfibrozilo, no así bezafibrato ni fenofibrato, demostró disminuir de forma estadísticamente significativa el riesgo relativo de morbimortalidad cardiovascular tanto en prevención primaria (34%) como secundaria (22%). Finalmente, una revisión sistemática y metaanálisis reciente que incluyó 18 ensayos clínicos (45.000 pacientes) mostraba que los fibratos reducen en un 10% la morbimortalidad cardiovascular sin modificar la mortalidad general. En cuanto a la seguridad se refiere, hay que decir que pueden provocar litiasis biliar, hipertransaminasemia ligera y transitoria e incluso deterioro de función renal. Mención aparte merece el riesgo de miotoxicidad, incluso rabiomiolisis, especialmente en presencia de hipotiroidismo, insuficiencia renal o edad avanzada, y tras interacciones farmacológicas, particularmente en el tratamiento conjunto con estatinas. En ese sentido, no se recomienda asociar gemfibrozilo con estatinas.

## Fármacos en desarrollo (figura 1):

- **Inhibidores de la escualeno sintasa:** Lapaquistat. Takeda paralizó su desarrollo en 2008 por riesgo de fracaso hepático (10% de casos en registros de la FDA) a la espera de los resultados de un estudio que pretende conocer la existencia de susceptibilidad genética a tal riesgo. Además, por su mecanismo de acción se acumula farnesil PP que es eliminado como ácido por lo que existe un potencial riesgo de acidosis. Tampoco está exento de interacciones por su metabolismo vía CYP3A4 y eliminación biliar. Hasta entonces, en estudios de fase III en monoterapia o asociado a estatinas había demostrado descensos de un 15-20% del cLDL.
- **Oligonucleótidos no codificantes:** Mipomersen es un oligonucleótido no codificante con actividad RNA-asa que al unirse al RNA mensajero aborta la síntesis de Apo B100. Es un fármaco de administración subcutánea semanal, tarda 6 meses en alcanzar efecto estable y se mantiene 30 días tras retirada. Se ha desarrollado un programa de ensayos (fases I-III) en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar, incluso homocigotos, donde mipomersen ha demostrado conseguir reducciones de cLDL en un 70% (30-50% adicional al efecto de las estatinas), entre un 40-60% de descenso de niveles de Apo B, un 40% de reducción de la trigliceridemia y un 30% de reducción de lipoproteína (a). El fármaco no es metabolizado por CYP 450 y por tanto hay un menor riesgo de interacciones farmacológicas. Reacciones en el punto de inyección (2/3 de los casos), síndrome pseudogripal (1/3 de tratados), e hipertransaminasemia (10%) fueron los efectos adversos más frecuentes en tales ensayos.
- **Inhibidores de la MTP sistémica:** Lomitapide en pacientes con HF que estaban siendo tratados con estatinas (ensayos fase II), consiguió reducciones adicionales de cLDL entre un 20-35% (desciende el cHDL) y de triglicéridos en un 40%, con pérdida de peso de un 3%. Los efectos secundarios como la diarrea o la hepatoesteatosis están limitando su desarrollo. Actualmente está en marcha un ensayo en fase III con pacientes afectados de HF homocigota. Recientemente ha sido reconocida por la FDA y la EMEA como droga huérfana para el tratamiento de la hiperquilomicronemia familiar.

## Bibliografía

- Abifadel M, Varret M, Rabes J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villegier L, and 14 others. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genet.* 2003; 34: 154-156
- Al-Kateb H, Bähring S, Hoffmann K, Strauch K, Busjahn A, Nurnberg G, Jouma M, Bautz E, K F, Dresel H, A, Luft F, C. Mutation in the ARH gene and a chromosome 13q locus influence cholesterol levels in a new form of digenic-recessive familial hypercholesterolemia. *Circ. Res.* 2002; 90: 951-958.
- Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, La Cruz JJ, Pocovi M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 487-492.
- Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation.* 2000; 101: 2777-2782
- Badzioch MD, Igo RP, Gagnon F, Brunzell JD, Krauss RM, Motulsky AG, et al. Low-density lipoprotein particle size loci in familial combined hyperlipidemia. Evidence for multiple loci from a genome scan. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1-9.
- Baigent C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* , 2005; 366: 1267-1278
- Blom DJ, Byrnes P, Jones S, Marais AD. Dysbetalipoproteinemia—clinical and pathophysiological features. *S Afr Med J* 2002; 92: 892-897
- Borchardt R, Davis R. Intrahepatic assembly of very-low density lipoproteins. *J Biol Chem;* 1987: 16394-16402
- Boren J, Wettesten M, Rustaeus S, Andersson M, Olofsson S. The assembly and secretion of apoB-100-containing lipoproteins. *Biochem Soc Trans* 1993: 487-493
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245-1255.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of intensive LDL-cholesterol-lowering therapy: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *New Eng. J. Med.* 2006; 354: 1264-1272
- Craig IH. Make early diagnosis, prevent early death from familial hypercholesterolemia. The MED-PED FH program. *Med J Aust.* 1995; 162: 454-5.
- Cuchel M, Meagher E, Marais AD, et al. Abstract 1077: A phase III study of microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide (AEGR-733) in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: interim results at 6 months. *Circulation*, 2009; 120: S44
- Dallinga-Thie GM, Bu X-D, Van Linde Sibenius-Trip M, Rotter JJ, Lusi AJ, De Bruin TWA. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster in familial combined hyperlipidemia: effects on LDL-cholesterol and apolipoproteins B and C-III. *J Lipid Res.* 1996; 37: 136-147.
- Bell DA, Hooper AJ, Burnett JR. Mipomersen, an antisense apolipoprotein B synthesis inhibitor. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2011; 20: 265-272
- Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210: 353-361
- Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, Calandra S, Bertolini S, Cossu F, Grishin N, Barnes R, Cohen JC, Hobbs HH. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394-1398
- Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans.* 2004 ; 32:59-64.
- Goodwin B, Jones SA, Price RR, Watson MA, McKee DD, Moore LB, Galardi C, Wilson JG, Lewis MC, Roth ME, Maloney PR, Willson TM, Kiewer SA. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LXR-1 represses bile acid biosynthesis. *Molec. Cell* 2000; 6: 517-526
- Gruffat D, Durand D, Graulet B, Bauchart D. Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver. *Reprod Nutr Dev.* 1996; 36: 375-389.
- Lu TT, Makishima M, Repa JJ, Schoonjans K, Kerr TA, Auwerx J, Mangelsdorf DJ. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Molec. Cell* 2000; 6: 507-515
- Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal metabolism, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. Edited by Scriver CR, Beaudet AR, Sly WS, Valle D. New York, McGraw-Hill. - Mc Neely MJ, Edwards KL, Marcovina SM, Brunzell JD, Motulsky AG, Austin MA. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study. *Atherosclerosis.* 2001; 159:471-481.
- Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JMA, Medina J, Li L, Lustig K, Shan B, Heyman RA, Dietschy JM, Mangelsdorf DJ. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; 289: 1524-1529
- Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2006;28:26-35.
- Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, Carmena R, De Bruin TWA, De Graaf J, et al. A proposal to refine familial combined hyperlipidemia. Third workshop on FCHL held in Barcelona 2001 from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32: 71-73.
- Sniderman AD, Ribalta J, Castro Cabezas M. How should FCHL be defined and how should we think about its metabolic bases? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001; 11: 259-273.
- Stalenhoef AFH. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 274-282. 2001, pp 2835-2862.