

## Trastornos de las lipoproteínas plasmáticas

Los trastornos lipídicos son muy frecuentes en la clínica.

Pueden ser primarios (genéticos) o secundarios a otras enfermedades (por ej hipotiroidismo, DM, etc).

Muchos condicionan un importante aumento del riesgo cardiovascular.

Las hipertrigliceridemias graves pueden desencadenar pancreatitis recurrentes.

## ¿Cómo estudiar las lipoproteínas plasmáticas?

Habitualmente en la clínica se mide colesterol total (suma de LDL colesterol, IDL colesterol, VLDL colesterol y HDL colesterol), triglicéridos tras ayuno de al menos 12 horas y HDL colesterol.

Si no hay hipertrigliceridemia y asumiendo que las partículas IDL tienen una tasa similar de colesterol/unidad de triglicérido que las partículas VLDL se puede calcular el LDL colesterol mediante la fórmula de Friedewald ( $\text{LDL colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL colesterol} - \text{triglicéridos}/5$ ).

Si tenemos triglicéridos altos esto se puede deber a exceso de triglicéridos exógenos (Qm), endógenos (fundamentalmente VLDL) o a un exceso de ambos. Para separarlos se deja el suero en nevera hasta el día siguiente y luego se mira: 1) si tiene una capa superior cremosa y debajo el suero es transparente los triglicéridos elevados son quilomicrones, 2) si no hay capa cremosa superior pero el suero es turbio los Tgs elevados son VLDL, 3) si hay capa cremosa superior y el suero es turbio están elevados tanto los Qm como las VLDL.

Se pueden separar las distintas fracciones (Qm, VLDL, IDL, LDL, HDL) mediante electroforesis (lipidograma).

En laboratorios especializados se pueden separar mediante ultracentrifugación y RMN (más exactos).

Se puede medir aparte apolipoproteína A, apolipoproteína B y Lipoproteína (a) (léase Lipoproteína a pequeña, en inglés *little a*).

Con estos datos se puede hacer una Clasificación fenotípica de las hiperlipoproteinemias (Fredrickson, Levy y Lees, modificado por la OMS).

TIPO	Frecuencia	Lp alterada	Colesterol	triglicéridos	Suero tras nevera
I	raro	Qm	+	++++	Capa superior cremosa
IIa	común	LDL	++	--	Transparente
IIb	común	LDL VLDL	++	++	turbio
III	raro	IDL, R de Qm Enf. de la Beta ancha	++	++	turbio
IV	común	VLDL	--	++++	turbio
V	raro	Qm VLDL	+	++++	Capa superior cremosa y resto turbio

Esta clasificación de las anomalías lipídicas en sangre no es específica ya que varía con la dieta, peso del enfermo, edad, ejercicio físico, e incluso dentro de algunas familias que tienen la misma mutación, de manera que no define enfermedades concretas, es decir clasifica hallazgos de un momento de la vida de un paciente.

La mejor clasificación es la siguiente, que define enfermedades, pero está sujeta a cambios, porque todavía no se conocen todas las posibles causas.

## HIPERLIPOPROTEINEMIAS

### Hipercolesterolemias puras

- Autosómica dominante por mutación en el gen del receptor de las LDL.
- Autosómica dominante por mutación en el gen de la apolipoproteína B100.
- Autosómica dominante por mutación en el gen PCSK9 de la convertasa NARC 1 (neural apoptosis convertase subtilisin/kexin9).

- Autosómica recesiva por mutación en el gen de la proteína PTB.
- Poligénica.

### Dislipemias mixtas (hipercolesterolemia más hipertrigliceridemia)

- Hiperlipemia combinada familiar.
- Disbetalipoproteinemia tipo III.

### Hipertrigliceridemias puras

- Hipertrigliceridemia endógena familiar.
- Hiperquilomicronemia.

### Exceso de HDL colesterol

## HIPOLIPOPROTEINEMIAS

### Hipocolesterolemia

### Defecto de HDL colesterol

	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR por mutación en el gen del receptor de las LDL
Herencia.	A.D. cromosoma 19p 13.2.
Patogenia.	Mutación gen receptor LDL.
Edad de comienzo anomalías lipoproteínas.	Nacimiento.
Niveles de colesterol.	Homocigoto 600-1200. Heterocigoto 250-600.
Lipoproteína elevada.	LDL.
Edad de aparición cardiopatía.	Homocigoto 20 años. Heterocigoto 40 años.
Asociada a síndrome metabólico.	NO.

Alteraciones lipídicas en familiares de primer grado.	Si (50%).
Prevalencia.	Homocigoto 1/millón hab. Heterocigoto 1-2/ mil hab.
Xantomas.	Sí. Tendinosos  (medibles mediante ecografía del tendón de Aquiles).
	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR por mutación en gen de la apoproteína B100.
Herencia.	A.D. cromosoma 2p24.
Patogenia.	Mutación gen apo B100.
Edad de comienzo anomalías lipoproteínas..	Nacimiento-infancia.
Niveles de colesterol.	Heterocigoto 250-400.
Lipoproteína elevada.	LDL.
Edad de aparición cardiopatía isquémica.	Heterocigoto 40 años.
Asociada a síndrome metabólico.	NO.
Alteraciones lipídicas en familiares de primer grado.	Si (50%).
Prevalencia.	Heterocigoto 1-2/ mil hab ¿?
Xantomas.	Sí. Tendinosos.

	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR por mutación en el gen PCSK9 de la convertasa NARC.
Herencia.	A.D. cromosoma 1p34.1-1p32.
Patogenia.	Mutación gen PCSK9 proprotein convertase subtilisin/Kevin type 9: convertasa regulada por la apoptosis neural (probable regulador del metabolismo de las proteínas).
Edad de comienzo anomalías lipoproteínas.	
Niveles de colesterol.	Heterocigoto 250-400.
Lipoproteína elevada.	LDL.
Edad de aparición cardiopatía.	
Asociada a síndrome metabólico.	NO.
Alteraciones lipídicas en familiares de primer grado.	Si (50%).
Prevalencia.	Muy rara (no cuantificada epidemiológicamente) familias francesas, españolas e italianas.
Xantomas.	Sí.

	HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR por mutación en el gen de la proteína PTB
Herencia	A. R. cromosoma 1p36-1p35
Patogenia	Mutación gen proteína PTB ( <i>phosphotyrosine binding domain</i> ): proteína adaptadora necesaria para la internalización del complejo LDL-LDLR
Edad de comienzo anomalías lipoproteínas	nacimiento
Niveles de colesterol	Homocigoto 300-1000 Heterocigoto normal
Lipoproteína elevada	LDL
Edad de aparición cardiopatía	Homocigoto 20 años (aorta ascendente)
Asociada a síndrome metabólico	NO
Alteraciones lipídicas en familiares de primer grado	NO
Prevalencia	Muy rara (no cuantificada epidemiológicamente)
Xantomas	Sí. Tendinosos

	HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA
Herencia	Poligénica
Patogenia	Mutación múltiples genes implicados en el metabolismo del colesterol (absorción, síntesis y catabolismo lipoproteínas)
Edad de comienzo anomalías lipoproteínas	Más de 20 años
Niveles de colesterol	250-400
Lipoproteína elevada	LDL
Edad de aparición cardiopatía	Menos de 60 años
Asociada a síndrome metabólico	NO
Alteraciones lipídicas en familiares de primer grado	NO
Prevalencia	2 %: la hipercolesterolemia más frecuente
Xantomas	Puede haberlos, poco frecuentes

	HIPERLIPEMIA COMBINADA FAMILIAR
Herencia	A. D. ¿cromosoma 1, cromosoma 11? posiblemente es heterogénea
Patogenia	Gen desconocido, probablemente regulador de la síntesis de apoB -> VLDL
Edad de comienzo anomalías lipoproteínas	Postpuberal, no se ve al nacimiento
Niveles de colesterol	250-400
Lipoproteína elevada	VLDL/LDL/Qm en forma variable
Edad de aparición cardiopatía	Antes de los 40 años
Asociada a síndrome metabólico	Sí
Alteraciones lipídicas en familiares de primer grado	Sí 50%
Prevalencia	Heterocigotos 1% (5 veces más frecuente que la hipercolesterolemia familiar) Representa 10-15% infartos de miocardio con alteraciones lipídicas
Xantomas	Rara vez

	DISLIPEMIA TIPO III
Herencia	A. R. genotipo apoE2/apoE2 más otra alteración (obesidad, DM, hipotiroid.)
Patogenia	Aumento síntesis VLDL y disminución del catabolismo de IDL y Qm
Edad de comienzo anomalías lipoproteínas	Más de 20 años (factores exógenos)
Niveles de colesterol	250-400
Lipoproteína elevada	IDL/remanentes de Qm
Edad de aparición cardiopatía	40 años
Asociada a síndrome metabólico	Sí
Alteraciones lipídicas en familiares de primer grado	variable
Prevalencia	Genotipo E2/E2 en el 1% de la población, de ellos estarán afectados 1-4%
Xantomas	Sí. Palmares y tuberosos

## TIPOS DE XANTOMAS

Tendinosos.

Tuberosos (sobre una tuberosidad ósea).

Palmares.

Eruptivos.

## ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

NCEP-ATP III (2001)

Hay dos posibilidades:

### 1. Calcular el riesgo cardiovascular:

Para ello se pueden utilizar las:

- Tablas de Framingham.
- Tablas de Sheffield.
- Tablas del estudio PROCAM.
- Existen programas informáticos en Internet basados en estas Tablas, en los que metiendo los datos (edad, sexo, TA, colesterol, HTA, DM etc) calculan el riesgo de tener un infarto en los próximos 10 años.

### 2. Estimar aproximadamente el riesgo cardiovascular:

Existen tres grados:

- Máximo riesgo.
- Riesgo medio.
- Riesgo bajo.

#### MÁXIMO RIESGO

Más del 20% de probabilidad de que aparezca un infarto a 10 años.

Ocurre en:

- Pacientes con cardiopatía isquémica o arteriosclerosis clínicamente establecida en otro territorio.
- Pacientes con DM tipo 2 de más de 50 años.

OBJETIVO LDL 100 mg/dl

## RIESGO MEDIO

Riesgo de infarto del 10-20% a 10 años.

Ocurre en los pacientes con 2 o más factores de riesgo.

OBJETIVO LDL 130 mg/dl

## RIESGO BAJO

Riesgo de infarto de miocardio de menos del 10% a 10 años.

Ocurre en los pacientes con 0 o 1 factor de riesgo.

OBJETIVO LDL 160 mg/dl.

Iniciar fármacos si con dieta bien hecha 6 meses las cifras de colesterol superan los objetivos en 30 mg/dl.

→ En los pacientes en los que no se puede calcular el LDL colesterol mediante la fórmula de Friedewald (hipertrigliceridemias severas) se calculará el **colesterol no HDL** (colesterol total – colesterol HDL = LDL colesterol más VLDL colesterol).

EL OBJETIVO de COLESTEROL no HDL es el del colesterol LDL más 30 mg/dl, es decir:

Riesgo máximo            130 mg/dl

Riesgo medio            160 mg/dl

Riesgo bajo            190 mg/dl

Modificaciones propuestas por el NCEP/ATPIII

en 2004 a la luz de los nuevos ensayos.

→ En pacientes de alto riesgo el objetivo de LDL colesterol recomendado es 100 mg/dl, pero cuando el riesgo es muy alto se considera una opción bajar el objetivo de LDL colesterol a 70 mg/dl, ya que se ha demostrado en ensayos clínicos que sigue disminuyendo el riesgo cardiovascular si el LDL colesterol se baja a estas cifras.

→ En pacientes con riesgo moderado se puede considerar bajar el objetivo de LDL colesterol hasta 100 mg/dl.

→ En pacientes con riesgo bajo no se modifican los objetivos.

## VALORACIÓN DE LOS TRASTORNOS LIPÍDICOS

### DEFINICIÓN DE CIFRAS

#### Colesterol total

<200 mg/dl	Deseable.
200-239 mg/dl	Ligeramente alto.
>240 mg/dl	<b>Alto</b>

#### HDL colesterol

<40 mg/dl	<b>Bajo</b>
>60 mg/dl	Alto

#### LDL colesterol

<100 mg/dl	Óptimo
100-129 mg/dl	Casi óptimo
130-159 mg/dl	Ligeramente alto
160-189 mg/dl	Alto
>190	Muy alto

#### Triglicéridos

<150 mg/dl	Normales
200-499 mg/dl	Altos
>500 mg/dl	Muy altos

## FACTORES DE RIESGO

No modificables:

Edad **En hombres superior a 45 años.**

En mujeres superior a 55 años o menopausia prematura sin tratamiento estrogénico.

### Historia familiar de CC prematura

(infarto o muerte súbita antes de los 55 años en padre o varón familiar de primer grado o antes de los 65 años en madre o mujer familiar en primer grado).

Modificables:

**Fumador.**

**Hipertensión arterial** (TA más de 140/90) o en tratamiento con antihipertensivos.

**HDL colesterol** bajo (menos de 35 mg/dl).

FACTOR DE RIESGO NEGATIVO (aniquilaría uno de los factores positivos).

HDL colesterol superior a 60 mg/dl.

No entran todavía en la ecuación (porque no se ha cuantificado todavía su importancia, que es discutible en diferentes estudios):

Factores protrombóticos o antifibrinolíticos:

**Lp(a).**

**PAI-1** (Inhibidor de la activación del plasminógeno).

## Homocisteína

Indicadores de inflamación:

- **PCR** (proteína C reactiva).
- **SAA** (proteína sérica amiloide A).

## TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA SOLA o ASOCIADA A HIPERTRIGLICERIDEMIA

### INFLUENCIA DE LA MODIFICACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS DISTINTAS GRASAS SOBRE LAS CIFRAS DE COLESTEROL SÉRICO

#### Fórmula de Keys, Anderson y Grande

Incremento del colesterol sérico ==  $1,35 (2 \times \text{Incremento de grasas saturadas} - \text{Incremento de grasas poliinsaturadas}) + 1,5 \times \text{raíz cuadrada del incremento de colesterol}$ .

Existen otras fórmulas similares que ya incluyen los ácidos monoinsaturados e incluso distinguen entre los distintos poliinsaturados.

## TIPOS DE ÁCIDOS GRASOS

### SATURADOS (sin dobles enlaces)

C2:0 Acético.

C4:0 Butírico.

C6:0 Caproico.

C8:0 Caprílico.

C10:0 Cáprico.

Se evaporan a temperatura ambiente. Responsables del olor del vinagre y de la leche (el término “grasa butírica” que aparece en la composición de diversos alimentos indica grasa derivada de la leche). Forman parte más bien de las vías metabólicas de los hidratos de carbono que de las grasas. ¿Papel entero y hepatotrófico?

C12:0 Láurico.

C14:0 Mirístico.

C16:0 **Palmítico.**

C18:0 Esteárico.

C20:0 Araquídico.

C22:0 Behénico.

Ácidos grasos saturados de cadena muy larga C24, C26, C28 (su acúmulo en algunos enfermos con incapacidad para metabolizarlos origina la adrenoleucodistrofia, que es una causa rara de insuficiencia suprarrenal).

Son sólidos a temperatura ambiente (temperatura de fusión del láurico 44º, del palmítico 63º, del esteárico 70º).

Producen rigidez en la membrana celular e interfieren con el efecto de internalización del complejo LDL-receptor.

Máximo efecto negativo el ácido palmítico. También tienen efecto negativo el mirístico y el láurico, aunque menos.

El esteárico se transforma en oleico en el organismo humano y se comporta como este. Eso no quiere decir que los alimentos ricos en esteárico (chocolate, leche de vaca) no sean aterógenos, porque también son ricos en palmítico, que es el que le da sus efectos negativos. Se sospecha que el esteárico pueda tener efecto aterógeno independiente del colesterol sérico, por inducir trombogenicidad.

## MONOINSATURADOS

- C16:1 omega 7 **ácido palmitoleico** (infrecuente en la dieta humana, solo aportan cantidades apreciables las nueces de Macadamia. Se produce endógenamente a partir del esteárico a través de una desaturasa). Se encuentran cifras muy elevadas en sangre y en los tejidos en el síndrome metabólico y en la obesidad humana y experimental. Puede ser un marcador del síndrome o bien un fenómeno colateral asociado.
- C18:1 **ácido oleico** omega 9 **cis** (primer doble enlace en C9 en disposición espacial cis, lo que le da a la molécula una flexibilidad que no tiene el ácido elaídico por su disposición trans) (aceite de oliva, aguacate). Es líquido a temperatura ambiente (se solidifica al bajar la temperatura de 16º).
- C18:1 **ácido elaídico** omega 9 **trans** (se obtiene artificialmente por hidrogenización industrial de los ácidos grasos poliinsaturados en la fabricación de la margarina, que por ello es aterógena).
- C22:1 erúcico omega 9 cis (*Eruca*, colza silvestre).

## POLIINSATURADOS

### Serie n-6 u omega 6 (primer doble enlace en el C6)

- C18:2 omega 6 (primer doble enlace en C6): **ácido linoleico** (siglas en inglés **LA**) (ácido graso esencial: el ser humano lo necesita para diversos procesos metabólicos, pero no puede sintetizarlo, porque carece de la desaturasa capaz de introducir un doble enlace en el carbono 6, por lo que debe ingerirlo con los alimentos) → precursor de las Prostaglandinas de la series 1 y 2.
- C18:3 omega 6 o gamma-linolénico (derivado del anterior por desaturación) → dihomogammalinolénico (eicosatrienoico C20:3 omega 6) → PGs de la serie 1.
- C20:4 omega 6 araquidónico → PGs de la serie 2, tromboxano, prostaciclina, lipoxinas, isoprostanos, endocannabinoides.

El ácido linoleico es el precursor del araquidónico. Se encuentra en algunos aceites vegetales (maíz, soja, cártamo, girasol), pero no en otros (coco, palma y palmiste). El linoleico se solidifica al bajar la temperatura

de  $-5^{\circ}$ , mientras que el araquidónico, mucho más poliinsaturado se solidifica al bajar la temperatura de  $-50^{\circ}$ . En general cuanto más insaturado esté un ácido graso se solidifica a menores temperaturas.

El ácido linoleico conjugado (CLA) es un conjunto de isómeros en los cuales los dobles enlaces no aparecen cada 3 C. Aparece en la leche y carne de rumiantes. Se ha pretendido que tiene ventajas potenciales, facilitando el control del peso, pero también hay datos de que produce disfunción endotelial, por lo que su uso no debe recomendarse hasta que haya más información. Hay yogures artificialmente enriquecidos en esta sustancia (*Tonalín*) en el mercado.

### **Serie n-3 u omega 3 (primer doble enlace en el C3 contado a partir del -CH3 terminal)**

C18:3 omega 3: **ácido alfa-linolénico** (siglas en inglés **ALA**) (ácido graso esencial como el linoleico). Se encuentra sobre todo en aceite de semilla de lino y en aceite de semilla de *Perilla*. En pequeñas cantidades en aceite de soja y de canola (nombre derivado de "Canadian oil", un tipo de colza modificada), nueces y algunas verduras. Se solidifica al bajar la temperatura de  $-11^{\circ}$ .

La conversión de este ácido a los siguientes en el ser humano parece pequeña.

C20:5 omega 3: **ácido eicosapentaenoico** (aceites de animales marinos que se alimentan de plancton, salmón, caballa, sardina, pescados azules y mariscos en general): precursor de las PG serie 3 y de las resolvinas E.

C22:6 omega 3: **ácido docosahexaenoico** (aceites de animales marinos): precursor de resolvinas E, neuroprotectinas.

A partir de los ácidos linoleico y alfa-linolénico, mediante desaturasas y elongasas se pueden producir todos los siguientes ácidos grasos:

- Serie omega 6.

Linoleico (C18:2) → DESATURASA → gamma-linolénico (C18:3) → ELONGASA → dihomogammalinolénico (C20:3) → DESATURASA → araquidónico (C20:4) → prostaglandinas, tromboxano, prostaciclina y leucotrienos de la serie 2.

- Serie omega 3

Alfa-linolénico (C18:3) → DESATURASA → C18:4 → ELONGASA → C20:4 → DESATURASA → C20:5 eicosapentaenoico → ELONGASA → C22:5 → DESATURASA → C22:6 docosahexaenoico.

Contenido porcentual de los diferentes tipos de ácidos grasos en algunos alimentos.

	Saturados	Monoinsaturados	Poliinsaturadas
Aceite de coco	92	6	2
Aceite de maíz	16	27	57
Aceite de oliva	12	80	8
Aceite de soja	14	30	56
Aceite de canola	6	62	31
Aceite semilla algodón	27	19	54
Aceite de palma	51	39	10
Aceite de cacahuete	13	49	33
Aceite de cártamo	9	12	78
Aceite de girasol	11	20	69
Mantequilla	58	39	3
Margarina	18	48	29

	Saturados	Monoinsaturados	Poliinsaturadas
Carne de cordero	54	40	6
Carne vaca/ternera	49	47	4
Carne de conejo	46	23	31
Carne de cerdo	30	56	14
Carne de pollo	23	47	30
Pescados	25	0	75
Huevos	31	53	16
Leche	58	36	6

Contenido variable en función de la comida y del ejercicio físico que hagan los animales. Considerar además el contenido en colesterol, antioxidantes (vitamina E), fitosteroles.

### **Modificaciones del tipo de grasa utilizada en la dieta: efectos sobre LDL y HDL colesterol y sobre triglicéridos**

**Si se sustituye grasa saturada por grasa poliinsaturada** el colesterol LDL se reduce y también se reducen los triglicéridos (aparentemente porque los ácidos poliinsaturados son malos sustratos para fabricar triglicéridos de las VLDL), pero el HDL colesterol también tiende a reducirse. Los omega tres por otro lado tienen efectos antiaritmógenos (disminuyen la incidencia de muerte súbita, probablemente porque estabilizan los canales iónicos de los miocitos) y modulan el tipo de prostaglandinas que se forman por lo que desvían el balance vascular a favor de la vasodilatación y antiagregación.

Si se sustituyen triglicéridos (triacilglicerolos) por diglicéridos (diacilglicerolos o DAG) se observa un descenso en los niveles séricos de triglicéridos, de partículas remanentes de Qm y de LDL pequeñas y

densas, tanto en población sana como en diabéticos tipo 2 (estudios preliminares).

## **Recomendaciones sobre la ingesta de ácidos grasos omega 3 de la American Heart Association (2002)**

- 1. En pacientes sin cardiopatía isquémica documentada:** Comer pescados variados (preferentemente grasos –pescado azul-) al menos dos veces a la semana. Incluir aceites y alimentos ricos en ácido alfa linolénico (cártamo, canola, soja, nueces, puerros, verdolaga).
- 2. En pacientes con cardiopatía isquémica documentada:** Consumir alrededor de 1 g/día de EPA+DHA, preferiblemente en forma de pescado azul. Se puede considerar el uso de suplementos de EPA+DHA de acuerdo con el criterio médico.
- 3. En pacientes con hipertrigliceridemia:** Tomar 2-4 g/día de EPA+DHA bajo control médico.

**Si se sustituye la grasa saturada por grasa monoinsaturada** el LDL colesterol disminuye y el colesterol HDL y los triglicéridos no se ven afectados.

**Si se sustituye la grasa saturada por hidratos de carbono** el colesterol LDL disminuye, pero también lo hace el HDL colesterol y los triglicéridos aumentan.

## **COLESTEROL**

En parte es de producción endógena y en parte procede de los alimentos. No es por tanto un nutriente esencial a diferencia de los ácidos linoleico y linolénico que no pueden ser sintetizados por el ser humano.

La importancia de la síntesis endógena del colesterol se evidencia en la enfermedad de SMITH-LEMLI-OPITZ, en la que hay una mutación en una enzima esencial para la síntesis de colesterol, de manera que los niños que tienen este problema nacen con retraso mental y diversas malformaciones. Las cifras de colesterol en sangre en estos niños son muy bajas. Se trata dando dosis muy altas de colesterol.

La absorción intestinal de colesterol limitada (no es del 100%, más bien del 40%).

Recientemente identificada la proteína transportadora del colesterol a través de los enterocitos (NPC1L1

Niemann-Pick C1 like protein), que es bloqueada por la ezetimiba (ver en fármacos hipolipemiantes)

Gran variabilidad en la absorción interindividual pero no intraindividual (interacción otros factores).

Menos de 100 mg/día oral no eleva el colesterol sérico.

Entre 100-700 mg/día a más cantidad ingerida más absorción.

700 mg/día: techo máximo del colesterol, a partir de ahí no se absorbe más (¿saturación de la proteína transportadora?).

No se puede catabolizar solo puede ser transformado en hormonas esteroideas o excretado como sales biliares.

Procede de alimentos animales, no vegetales.

La recomendación actual de colesterol diario ingerido es 300 mg/día.

En los vegetales hay fitoesteroides, de dos tipos: fitoesteroles (sitosterol, campesterol) y estanoles (sitostanol, campestenol), en los aceites vegetales, en las semillas, nueces, cacahuetes, frutas, soja. Los que más ingieren son los indios Tarahumara de México. Estos fitosteroides interfieren con la absorción de colesterol, reduciendo su entrada al organismo.

Se pueden hacer margarinas enriquecidas en estanoles (ya comercializadas en nuestro país).

Muy rara la sitosterolemia en la que hay absorción de sitosterol, cosa que no ocurre normalmente. Se debe a mutación en los genes ABCG5 y ABCG8 (ATP binding cassette containing membrane transporters) que codifican las proteínas esterolina 1 y 2, que bloquean la absorción de fitoesteroles. En la sitosterolemia el acúmulo de sitosterol provoca la aparición de xantomas y aterosclerosis prematura.

Recordar que de acuerdo con la fórmula de Keys tiene más efecto proporcionalmente sobre las cifras de colesterol sérico la grasa saturada que el propio colesterol.

Balance del colesterol/fitosteroles.

Se ingieren al día 200-500 mg/día de colesterol y una cantidad similar de fitosteroles. Se absorbe el 20-80% del colesterol y menos del 1% de los fitosteroles. Por heces se eliminan 800-1500 mg de esteroides en forma

de ácidos biliares y se eliminan prácticamente todos los fitoesteroles ingeridos (los no absorbidos y los pocos absorbidos que se eliminan selectivamente hacia la bilis).

Contenido en colesterol en algunos alimentos (mg de colesterol/100 g de alimento)

Yema de huevo	1500	Ternera	100
Huevo entero	600	Embutidos	90
Riñones	400	Cordero	75
Sesos	400	Pollo	75
Hígado	360	Pescado	40
Grasa carne	300	Leche entera	10
Mantequilla	250	Leche descremada	3
Marisco	250	Vegetales	0

La mayor parte de los alimentos ricos en colesterol también son ricos en grasas saturadas (excepto el marisco que es rico en poliinsaturadas), así que al restringir las grasas saturadas estamos restringiendo al mismo tiempo el colesterol.

Dosis máxima de colesterol autorizada 300 mg/día (no más de 2 huevos por semana).

Influencia de otros nutrientes sobre el colesterol sérico:

Ya se ha comentado el efecto de cambiar ácidos grasos saturados por hidratos de carbono.

La fibra dietética soluble o viscosa, procedente de la avena, del guar, del psilio o rica en pectinas atrapa colesterol y reduce su absorción.

Las proteínas de la dieta no influyen en el colesterol.

El alcohol en cantidades moderadas eleva el HDL colesterol, pero en dosis más altas tiende a elevar los

triglicéridos, especialmente en algunas familias. Además eleva el peso. Por otra parte el vino contiene diversos antioxidantes, como el resveratrol, que pueden ayudar a explicar el efecto antiaterógeno del vino (la paradoja francesa: en Francia se toma mucha mantequilla, pero el riesgo coronario es menor que en los países nórdicos ¿puede deberse al efecto antioxidante del vino?).

En todos los pacientes con hipercolesterolemia, pero especialmente en aquellos con hipercolesterolemia asociada a hipertrigliceridemia u obesidad se debe prohibir el alcohol y dar una dieta hipocalórica (con estas dos medidas, si el enfermo adelgaza, puede corregirse la dislipemia).

También es recomendable en todos los pacientes dislipémicos aumentar el ejercicio físico, por las ventajas ya expuestas en la diabetes, y por supuesto controlar todos los otros factores de riesgo (no fumar, antihipertensivos, etc).

## FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

**El tratamiento inicial ha de ser higiénico-dietético. Si este falla o no se alcanzan los objetivos previstos es cuando se usan los fármacos. De todas maneras en algunos tipos de hiperlipoproteinemias (como la hipercolesterolemia familiar monogénica) el uso de fármacos es inevitable desde el principio.**

**El tratamiento va a ser continuado hasta que el enfermo se muera (costo elevado). Se utilizará el medicamento más adecuado, el más seguro y el más barato.**

1. **Resinas de intercambio aniónico fijadoras de sales biliares: resincolestiramina, colestipol, filicol, colesevelam y otros.** Actúan a nivel del intestino, no se absorben, liberan iones cloruro que se intercambian por sales biliares a las que secuestran. Aumentan las pérdidas fecales de sales biliares, por lo que el hígado capta más LDL de la sangre para fabricar las sales biliares que se están perdiendo por las heces, de manera que producen un balance negativo de colesterol. Eficacia demostrada en prevención de eventos cardiovasculares, aunque su efecto es pequeño (no más del 10% de descenso del colesterol total). Pueden asociarse a otros fármacos con mecanismo de acción

diferente como las estatinas, el ácido nicotínico o los fibratos. Como inconvenientes está su mala tolerancia digestiva (baja palatabilidad, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento). Puede producir un cierto grado de esteatorrea por malabsorción de grasas y déficit de vitaminas liposolubles. Pueden reducir la absorción de otros medicamentos (digoxina, warfarina, hormonas tiroideas) Puede elevar los triglicéridos ya que el hígado además de captar LDL también aumenta la síntesis de colesterol (estaría **contraindicada** en hipertrigliceridemias).

2. **Ezetimiba:** es el último hipolipemiente comercializado. Bloquea la proteína transportadora de colesterol en el intestino, con lo produce un balance negativo de colesterol al bloquear la reabsorción del colesterol biliar y del de la dieta. No afecta la absorción intestinal de triglicéridos o de vitaminas liposolubles. En teoría sólo tiene efectos a nivel intestinal, pero se absorbe y metaboliza en el intestino y en el hígado. Se tolera muy bien, no da molestias a diferencia de las resinas. Puede administrarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal no grave. No se debe asociar a resinas, ya que estas disminuyen su biodisponibilidad. Eficacia probada en prevención de eventos cardiovasculares, pero el efecto hipocolesterolemia es mayor si se asocia a estatinas (se potencian los efectos de ambos fármacos). Inhibe también la absorción de esteroides vegetales y es útil en el tratamiento de la sitosterolemia.
  
3. **Ácido nicotínico o su derivado el acipimox:** El ácido nicotínico o la nicotinamida es la vitamina que previene la pelagra. A dosis altas actúa farmacológicamente a nivel del hígado uniéndose a un receptor cuyo ligando auténtico se desconoce, pero lo cierto es que de esta activación se produce una disminución de la síntesis de VLDL y secundariamente bajan las partículas IDL y LDL. Es el único fármaco que baja la Lp (a) y es el fármaco más eficaz para elevar el HDL colesterol. Eficacia probada en prevención de eventos cardiovasculares, aunque de intensidad media. No parece ser un fármaco de interés comercial en España. Produce enrojecimiento facial y prurito que puede prevenirse mediante aspirina. Produce irritación gástrica. No usar en ulcerosos. Puede elevar la glucosa, el ácido úrico y las transaminasas. Contraindicado absolutamente en hepatópatas y gotosos. Tiene

otros efectos secundarios infrecuentes variados (conjuntivitis, edema de retina, ictiosis, acantosis nigricans).

4. **Fibratos:** Se incluyen aquí el gemfibrocilo, bezafibrato, binifibrato, fenofibrato, etc. Disminuyen la síntesis hepática de partículas VLDL a través de la activación del receptor PPAR alfa (receptor de los agentes que promueven la proliferación de los peroxisomas) y, además, aumentan la actividad de la lipoproteinlipasa. Disminuyen los triglicéridos endógenos y secundariamente elevan el HDL colesterol y pueden bajar algo el colesterol total al bajar en parte las partículas LDL, pero en algunos pacientes pueden elevar las LDL al aumentar la degradación de VLDL a LDL, por lo que deben hacerse análisis para ver el resultado del tratamiento sobre el perfil lipídico. Eficacia probada en diversos ensayos clínicos como el Helsinki Heart Study. Buena tolerancia, aunque pueden aumentar el riesgo de cálculos biliares, por lo que no se aconseja su uso en pacientes con antecedentes de litiasis biliar. Útiles en las hipercolesterolemias asociadas a hipertrigliceridemia y en hipertrigliceridemia endógena familiar (en las hipercolesterolemias asociadas al síndrome metabólico). Se pueden asociar a estatinas en los casos de hipertrigliceridemia + hipercolesterolemia, pero debe vigilarse el riesgo de toxicidad muscular (rabdomiolisis). Pueden ser útiles en las hipoalfalipoproteinemias, para elevar el HDL colesterol. Contraindicadas en enfermedades hepáticas o renales crónicas.
  
5. **Estatinas:** se incluyen aquí la lovastatina, simvastatina, pravastatina (en teoría menos potencial de interacciones medicamentosas ya que no se metaboliza a través del citocromo P450), fluvastatina (totalmente sintética), atorvastatina (la más potente equimolecularmente hoy en el mercado español) y rosuvastatina (la más potente de todas, todavía no ha salido al mercado español). La cerivastatina se retiró por el riesgo de rabdomiolisis. Son los fármacos de primera elección en la hipercolesterolemia pura y hoy por hoy también en la hipercolesterolemia + hipertrigliceridemia endógena. Inhiben la hidroximetilglutaril CoA reductasa, una enzima clave en la síntesis de colesterol, de manera que disminuyen la síntesis de colesterol en las células, por lo que disminuye la concentración intracelular de éste, lo que hace que las células expresen más receptores de LDL

para capturar colesterol, y por ello bajan los niveles de LDL colesterol en sangre. Eficacia demostrada en numerosos ensayos clínicos previniendo eventos cardiovasculares (reduce el número de infartos, de cirugía coronaria, de mortalidad etc. en todos los grupos: jóvenes y viejos, hombres y mujeres, fumadores y no fumadores, diabéticos y no diabéticos). Pueden tener otros efectos antiateroscleróticos directos no relacionados con el descenso del LDL colesterol (“efectos pleiotrópicos de las estatinas”), pero en cualquier caso parece que cuanto más bajemos el colesterol mejor (se desconoce hasta que cifras deberíamos de seguir bajándolo). Son los agentes hipocolesterolemiantes más potentes. Buena tolerancia, salvo por mialgias en algunas personas. El hipotiroidismo, el gemfibrocilo y la ciclosporina pueden potenciar sus efectos tóxicos sobre el músculo: vigilar los niveles de CPK (creatinfosfoquinasa, una enzima muscular) en sangre. También pueden elevar discretamente las enzimas hepáticas (GPT glutámico pirúvico transaminasa). Contraindicadas en las enfermedades hepáticas.

6. **Aceites de pescado.** Se dispone en el mercado europeo de un medicamento que contiene 465 mg de EPA y 375 mg de DHA. Se puede usar asociado a otros fármacos (Aspirina, clopidogrel, beta bloqueantes, IECAS, ARA-II, estatinas) en prevención secundaria (post infarto de miocardio), a partir de los resultados del estudio GISSI, donde se comprobó que la adición de 1 cápsula diaria de este medicamento a la pauta tradicional del postinfartado reduce más la mortalidad total, cardiovascular, coronaria y la tasa de muerte súbita. Otra indicación de los aceites de pescado es en el tratamiento de las hipertrigliceridemias debidas a elevación de los triglicéridos endógenos (no son útiles en la hiperquilomicronemia pura), donde se administran al menos 2 cápsulas diarias, valorando la respuesta de VLDL y triglicéridos. Pueden asociarse a estatinas. No hay suficiente experiencia en asociación a fibratos, ni en diabéticos, aunque probablemente son útiles. Si el paciente está anticoagulado (cosa muy frecuente en este tipo de enfermos) debe vigilarse el riesgo de hemorragias, ya que los omega-3 alargan el tiempo de hemorragia, al desplazar el balance TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>.

7. Probucol: Es un fármaco de segunda fila. Disminuye los niveles de colesterol total, pero baja no sólo el LDL sino también el HDL. Tiene efecto antioxidante. Su posible eficacia en prevención de eventos cardiovasculares se desconoce. Alarga el QT en el ECG. Se acumula de forma prolongada en los tejidos.
8. **Medidas heroicas:** Se utilizan en las hipercolesterolemias familiares monogénicas donde la eficacia de la dieta y los fármacos es pequeña. Entre ellas se encuentran la **plasmaféresis con inmunoadsorción** (se hace pasar la sangre de estos enfermos a través de una columna de inmunoadsorción que fija las LDL circulantes con lo que baja el colesterol, pero posteriormente vuelve a subir, por lo que cada semana o cada quincena han de pasar por la máquina para bajar el LDL colesterol circulante) y el **trasplante hepático** (si se les coloca un hígado sano a pacientes con hipercolesterolemia por mutación en el receptor de las LDL este funciona adecuadamente y retira las LDL de la sangre, ya que el hígado en condiciones normales metaboliza una buena cantidad de las LDL circulantes). Otras medidas que se han utilizado son la derivación porta-cava y la derivación ileal parcial.

Los únicos fármacos hipolipemiantes que pueden usarse con seguridad durante el embarazo son las resinas de intercambio aniónico.

### HIPERTRIGLICERIDEMIAS PURAS

Pueden ser:

- HIPERQUILOMICRONEMIA
- HIPERTRIGLICERIDEMIA ENDÓGENA FAMILIAR
- **HIPERQUILOMICRONEMIA FAMILIAR**

## HIPERQUILOMICRONEMIA FAMILIAR

### 1. Deficiencia grave de LPL familiar

Se debe a una mutación en el gen de la lipoproteinlipasa (LPL) que causa una disminución de la actividad de esta enzima. La gravedad de la hiperquilomicronemia resultante depende del grado de actividad residual de la enzima. Algunos pacientes son homocigotos y desarrollan hiperquilomicronemia grave al tomar grasa en la dieta (1 caso por millón de habitantes). El trastorno aparece desde la más tierna infancia, habitualmente en el primer año de vida, con hipertigliceridemia por hiperquilomicronemia que pueden oscilar entre 1000 y 10000 mg/dl, dependiendo de la dieta. Aunque la LPL no metaboliza tampoco las VLDL éstas no suelen elevarse mucho, ya que parece que su producción hepática se reduce, por lo que aparece habitualmente un patrón tipo I de hiperlipoproteinemia. El suero es lipémico, con capa superior cremosa tras estar en nevera. Aparecen xantomas eruptivos (acúmulo de Tgs en los histiocitos cutáneos), *lipemia retinalis*, hepato y esplenomegalia por acúmulo de triglicéridos, que puede reducirse si el enfermo hace bien la dieta y crisis de pancreatitis recurrentes. La pancreatitis se cree debida a una metabolización parcial de los Qm por la lipasa pancreática, que genera productos tóxicos para el páncreas. Si no se trata aparecerá malabsorción y detención del crecimiento. Los Qm en cambio son unas partículas tan grandes que no penetran la pared arterial, por lo que no aumenta el riesgo de aterosclerosis (aunque hay poca experiencia por el pequeño número de casos de esta enfermedad).

Tratamiento: Dieta muy pobre en grasa (menos de 20 g /día), garantizando un aporte normal de vitaminas liposolubles. Se pueden dar triglicéridos de cadena media. Ácidos grasos de pescado (indicación no aprobada). No hay tratamiento farmacológico específico.

### 2. Deficiencia de apolipoproteína CII

La apoCII es un cofactor necesario para activar la LPL, y normalmente se encuentra en los Qms y en las VLDLs. La deficiencia de apoCII se debe a mutación en el gen de esta proteína. No se han descrito más allá de 20 familias en el mundo con este problema. Los triglicéridos se encuentran entre 1000 y 5000 mg/dl. Aparece algo más tardíamente que en el caso anterior (alrededor de la adolescencia) y por lo demás es muy

similar al caso anterior. El tratamiento se basa también en restringir las grasas de la dieta. Tiene la ventaja que en caso de hiperlipemia grave o pancreatitis aguda se puede hacer una transfusión de plasma normal, que contiene apoCII, con lo que se corrige temporalmente la anomalía.

### 3. Deficiencia de apolipoproteína A5

Recientemente se ha comprobado que unas pocas familias con hiperquilomicronemia tienen mutaciones en el gen de la apoA5, pero no en los genes de LPL ni apoCII. Se piensa que la apoA5 es necesaria para activar la LPL.

### 4. Factores inhibitorios de la LPL

Se ha comprobado la existencia de anticuerpos antiLPL en pacientes con lupus eritematoso y también se ha sugerido que en algunas familias puede existir un factor inhibitorio circulante (no confirmado).

## HIPERTRIGLICERIDEMIA ENDÓGENA FAMILIAR

Es muy frecuente. Habitualmente se asocia a obesidad e hiperinsulinemia, dentro de lo que se denomina síndrome metabólico, y suele presentar las características de la dislipemia aterogénica asociada a la DM tipo 2 (hipercolesterolemia ligera, elevación de VLDL, aumento de partículas LDL pequeñas y densas, HDL colesterol bajo, ver patogenia dislipemia diabética). Se desconoce el gen o genes implicados, aunque en algunos pacientes se han comprobado mutaciones en el gen de la LPL, de manera que la actividad de esta enzima está reducida. No suele identificarse hasta pasada la adolescencia. Empeora con la obesidad, el sedentarismo, el alcohol, los anticonceptivos orales y el hipotiroidismo, etc. Aumenta de forma importante el riesgo cardiovascular. Puede asociarse a elevación de los Qm durante las exacerbaciones (porque se satura la LPL), de forma que una hiperlipoproteinemia tipo IV se transforma en tipo V.

Tratamiento: Restricción calórica si obesidad. Restricción de ácidos grasos saturados. Ácidos grasos de pescado en dosis altas. Evitar alcohol y anticonceptivos. Tratar la DM y el hipotiroidismo (si existen). Se pueden utilizar fibratos y ácido nicotínico para bajar los Tgs.

## FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

### FIBRATOS

- Bezafibrato (Difaterol Retard, Eulitop Retard).
- Fenofibrato (Secalip, Secalip Supra, Liparison).
- Gemfibrozilo (Gemfibrozilo EFG –Especialidad farmacéutica genérica-, de múltiples laboratorios, Decrelip, Lopid, Trialmin, Pilder).

### RESINAS

- Colestipol (Colestid).
- Colestiramina (Resincolestiramina, Lismol).
- Filicol (Efenso).

Detaxtrano (derivado del dextrano, poca experiencia clínica en ensayos clínicos, Dexide).

### ÁCIDO NICOTÍNICO

**Ácido nicotínico en fórmula magistral** (no existen preparados comerciales, lo ha de elaborar el farmacéutico artesanalmente)

### ESTATINAS

- **Atorvastatina** (Cardyl, Prevencor, Zarator).
- **Fluvastatina** (Digaril, Lescol, Liposit, Lymetel, Vaditon, todos ellos en forma Prolib, de liberación prolongada).
- **Lovastatina** (Lovastatina EFG de múltiples laboratorios, Mevacor, Nergadan, Taucor, Mevasterol).
- **Pravastatina** (Pravastatina EFG de múltiples laboratorios, Lipemol, Liplat, Bristacol, Prareduct, Pritadol).

- **Simvastatina** (Simvastatina EFG de múltiples laboratorios, Zocor, Colemin, Pantok, Arudel, etc).
- **Rosuvastatina** (comercializada en EE UU y algunos países europeos).

## **INHIBIDOR ESPECÍFICO DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL**

Ezetimiba (Ezetrol).

## **ESTEROLES VEGETALES**

Diversos productos lácteos enriquecidos en sitostanol.

**ASOCIACIÓN DE EZETIMIBA y SIMVASTATINA** (en vías de comercialización en España).

**ACEITES DE PESCADOS** (ácidos grasos PIS omega3).

- Mezcla de EPA o ácido eicosapentaenoico y DHA o ácido docosahexaenoico (Omacor).
- Ácido DHA (Omecic-3 200 mg), suplemento alimenticio.

**TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA (Medium Chain Triglycerides).**

Aceite MCT (Novartis, Wander).