

## **TEMA 4. HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA, HIPERTRIGLICERIDEMIA DE BASE FAMILIAR Y OTROS TRASTORNOS SECUNDARIOS DEL METABOLISMO LIPÍDICO: CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO**

Autores: Francisco Fuentes-Jimenez, José López-Miranda.

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía, IMBIC. Córdoba. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBERObn) Instituto de Salud Carlos III.

### **1. HIPERTRIGLICERIDEMIAS FAMILIARES.**

#### **1.1. SINDROMES DE HIPERQUILOMICRONEMIAS FAMILIARES (HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO I; DEFICIT DE LIPOPORTEIN LIPASA Y APOLIPOPROTEINA CII).**

La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima esencial para el metabolismo e hidrólisis de los triglicéridos que van vehiculizados en las partículas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL), mientras que la Apo CII es su cofactor para la LPL. El déficit genético o un descenso en la actividad de cualquiera de estas dos proteínas origina un descenso de la lipólisis induciendo una elevación muy marcada e importante de los quilomicrones. Estos pacientes también tienen un aumento de las VLDL pero lo predominante es la hiperquilomicronemia. El plasma en ayunas es turbio y si lo dejamos durante unas horas a 4°C los quilomicrones flotan y emigran hacia la superficie originando una capa blanquecina cremosa en el sobrenadante. En estas enfermedades, denominadas genéricamente síndromes de hiperquilomicronemia familiar los niveles de triglicéridos en ayunas son superiores a 1000 mgr/dL mientras que los niveles de colesterol total solo están discretamente elevados o tienden a ser normales.

El déficit de LPL tiene un patrón de herencia autosómica recesiva y se presenta con una frecuencia aproximada de 1 caso en cada millón en la población general. El déficit de apo C-II tiene una herencia recesiva y su prevalencia es incluso menor que la observada para el déficit de LPL. Se han descrito múltiples mutaciones diferentes en el gen de la LPL y/o apo C-II como causa de estas enfermedades. Los heterocigotos para el gen de la LPL suelen tener niveles normales o discretamente elevados de triglicéridos en ayunas mientras que los heterocigotos para el déficit de apo C-II no presentan una hipertrigliceridemia.

Tanto el déficit de LPL como de apo C-II se presentan clínicamente en la infancia como episodios repetidos de dolor abdominal debido a pancreatitis aguda inducida por la hiperquilomicronemia. En la exploración física de estos enfermos podemos observar la presencia de xantomas eruptivos (pequeñas pápulas blanquecinas amarillentas) formando clusters en la espalda, nalgas y en las superficies extensoras de brazos y piernas. Son lesiones cutáneas no dolorosas aunque si pueden ocasionar cierto prurito. En el fondo de ojo podemos observar los vasos retinianos de color blanquecino opalescente (Lipemia retinalis). Estos enfermos presentan además hepatoesplenomegalia que es el resultado de la captación de los quilomicrones por las células del sistema reticuloendotelial del hígado y del bazo. Por razones desconocidas ciertos enfermos con marcada quilomicronemia no desarrollan nunca pancreatitis aguda ni xantomas eruptivos o hepatoesplenomegalia.

El diagnóstico del déficit de LPL y apo C-II se establece en algunos laboratorios especializados mediante la determinación de la actividad de LPL endotelial en plasma postheparina obtenido tras la inyección IV de heparina sódica que libera la LPL unida al endotelio. Tanto los pacientes con déficit de LPL como de Apo C-II presentan un descenso de la actividad de LPL medida in vitro en plasma postheparina. Sin embargo en los pacientes con déficit de apo C-II la actividad lipolítica se normaliza tras la adición de plasma fresco normal que aporta la cantidad necesaria de apo C-II para que pueda realizarse la lipólisis mediada por la LPL.

## **1.2.DEFICIT DE APO A-V**

La apo A-V es una apolipoproteína que circula en plasma a una concentración mucho menor que las restantes apolipoproteínas. Los individuos que son heterocigotos compuestos para una mutación que origina una apo A-V truncada prematuramente y otra variante genética que están asociadas con un aumento en los niveles de triglicéridos pueden presentar una quilomicronemia de comienzo tardío en la edad adulta. El mecanismo por el que se producen estas alteraciones no son bien conocidos aunque parece que la presencia de apo A-V es necesaria para la asociación de las VLDL y quilomicrones a la LPL.

### **1.3.HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR.**

La hipertrigliceridemia familiar (HTGF) es un trastorno autonómico dominante relativamente frecuente (en promedio 1 caso en 500) de causa desconocida que se caracteriza por concentraciones plasmáticas elevadas de triglicéridos vehiculizados en las VLDL lo que provoca un incremento en los niveles plasmáticos de triglicéridos manteniéndose normales los valores de colesterol. Otro de los nombres que se le da es el de Hiperlipoproteinemia de tipo IV (Clasificación de Frederikson).

#### **ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA.**

La HTGF parece estar provocada por una sobreproducción de triglicéridos de VLDL en presencia de una producción de apolipoproteína (Apo) B casi normal, lo que induce la secreción de partículas de VLDL grandes y muy ricas en triglicéridos. Los trastornos o alteraciones secundarias (por ej. Resistencia a la insulina, obesidad, consumo de hidratos de carbono simples, consumo de alcohol y tratamiento con estrógenos) que inducen una sobreproducción de VLDL pueden exacerbar el síndrome. Las concentraciones plasmáticas reducidas de HDL-C observadas con frecuencia en esta hiperlipemia se asocian con un aumento de catabolismo de la apo AI. Se ha observado una sobreproducción hepática de ácidos biliares en asociación con una absorción intestinal alterada de ácidos biliares. Además también se ha observado un incremento en la expresión del gen del transportador de ácidos biliares SLC10A2 situado en el cromosoma 13, pero las mutaciones observadas en este gen en la región

codificadora y en la región 5' no explican el descenso observado en el transporte intestinal de ácidos biliares. Además existen ciertos locus genéticos descritos en el cromosoma 15 que se asocian con los niveles de triglicéridos en las familias con hipertrigliceridemia familiar combinada. Hasta la fecha no se ha demostrado de forma plena que las VLDL grandes y ricas en triglicéridos sean aterógenas. Sin embargo el descenso observado en los niveles de HDL-C se ha asociado con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria prematura. En general, no se observa un aumento de los valores de LDL-C y a menudo disminuyen por un deficiente metabolismo de las partículas ricas en triglicéridos.

#### CARACTERISTICAS CLINICAS.

Los pacientes con HTGF presentan unos niveles de triglicéridos en ayunas en el intervalo de 200-500 mgr/dl y valores normales de LDL-C. La hipertrigliceridemia se asocia con frecuencia con un descenso de los niveles de HDL-C en plasma. La elevación de los triglicéridos no es habitualmente evidente hasta la edad adulta y puede ser exacerbada por otros factores secundarios tales como el hipotiroidismo, la terapia con estrógenos y la ingesta de alcohol. Estas exacerbaciones pueden asociarse en ocasiones con elevaciones graves de los niveles de triglicéridos (> 1000 mgr/dl) fenómeno que induce un aumento del riesgo de presentar una pancreatitis aguda y de desarrollar xantomas eruptivos.

Aunque estudios recientes sugieren que la elevación de los niveles de triglicéridos en pacientes con HTGF se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar Cardiopatía Isquémica, es todavía incierto si la hipertrigliceridemia familiar incrementa el riesgo de cardiopatía isquémica prematura. Por otra parte más del 70% de los pacientes con HTGF presentan un síndrome metabólico lo que induce un incremento per se del riesgo de cardiopatía isquémica.

#### DIAGNOSTICO.

La HTGF debe sospecharse en pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos plasmáticos y niveles de colesterol normal. Este trastorno puede diagnosticarse únicamente si se observa una hipertrigliceridemia en la mitad de los parientes de primer grado del paciente afecto y puede ser difícil en ocasiones de distinguir de la hiperlipemia familiar combinada que en ocasiones también se presenta con hipertrigliceridemia aislada relacionada con un aumento de las VLDL plasmáticas. La determinación de los lípidos plasmáticos en ayunas en los niños no ayuda a distinguir estos trastornos debido a que las alteraciones lipídicas no se encuentran habitualmente presentes hasta después de la pubertad en cualquiera de ellos. La elevación de VLDL puede observarse como aparición de un plasma turbio después de la refrigeración del plasma durante la noche.

## **2. HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA.**

La hipercolesterolemia poligénica se caracteriza por hipercolesterolemia con triglicéridos plasmáticos normales en ausencia de causas secundarias de hipercolesterolemia. Es la hipercolesterolemia más frecuente ya que supone un 80% de las hiperlipemias primarias con fenotipo IIa. De los individuos que presentan hipercolesterolemia primaria, el 5% está afecto de hipercolesterolemia familiar, el 15% de hiperlipemia familiar combinada y los restantes se agrupan en la entidad denominada hipercolesterolemia poligénica. Con este nombre se designa una entidad mal definida, caracterizada por una especial predisposición a presentar hipercolesterolemia aislada (niveles plasmáticos entre 240-350 mgr/dl), en la que probablemente intervienen factores ambientales (dieta rica en grasa saturada y colesterol) en interacción con diversos factores genéticos (poligénica).

La hipercolesterolemia poligénica es una entidad mal definida y, por tanto, es difícil delimitar una patogenia única. Sus mecanismos patogénicos no son bien conocidos. Parece probable que exista una gran heterogeneidad de la LDL que alteren su reconocimiento y unión al receptor para la LDL lo que dificultaría su aclaramiento plasmático y determinaría su elevación en plasma. En estos pacientes se ha

demostrado que los receptores para las LDL son normales. Además en este grupo heterogéneo de pacientes, pequeñas modificaciones y/ o polimorfismos de genes implicados en la absorción intestinal de colesterol, síntesis de ácidos biliares, síntesis de colesterol y síntesis y degradación de colesterol LDL, junto con factores exógenos (dieta rica en grasa saturada y colesterol), interaccionan dando lugar a la hipercolesterolemia. En algunos enfermos se ha demostrado que los pacientes afectos presentan una mayor síntesis de LDL y una menor tasa catabólica, fenómenos que se atribuyen a una menor capacidad funcional de los receptores LDL. Asimismo, el hecho de ser portador del alelo de apo-E, E4, también predispone a la hipercolesterolemia. Probablemente estos factores genéticos interaccionan con factores ambientales, especialmente con la dieta, facilitando la expresión de la alteración lipídica.

La Enfermedad se manifiesta a partir de los 20 años de edad y es infrecuente la aparición de xantomas tendinosos y de arco corneal. Solo un 10% de los familiares de primer grado presentan hipercolesterolemia a diferencia de los que ocurre con las formas de hipercolesterolemias familiares en las que el 50% de los familiares están afectos. En todo caso el riesgo de cardiopatía isquémica precoz está también elevado. Los individuos afectos suelen estar asintomáticos hasta que presentan manifestaciones de la cardiopatía isquémica. En general suelen acudir a consulta médica tras el hallazgo casual en pruebas sistemáticas realizadas en el ámbito laboral de unas concentraciones de colesterol total elevadas (240-350 mgr/dl). Los niveles de triglicéridos suelen ser normales y la fracción HDL puede estar algo disminuida. En general no se observan xantomas. El diagnóstico se establece tras descartar otras formas de hipercolesterolemia aislada. En primer lugar debe diferenciarse de las formas secundarias y, después, de formas primarias mencionadas previamente (Tabla 1).

En resumen, se trata de un proceso heterogéneo, poco conocido en su patogenia que incluye a pacientes con gran variabilidad en cuanto a las concentraciones plasmáticas

de colesterol ante las modificaciones de la dieta y con interacción entre los factores exógenos y endógenos (genéticos).

	Hipercolesterolemia Familiar	Hiperlipemia Familiar Combinada	Hipercolesterolemia Poligénica
Prevalencia	0,2%	1-2%	4-10%
Tipo Herencia	D o m i n a n t e monogen	Dominante	Poligénica
Edad de comienzo		>20 años	>20 años
	Nacimiento	También en niños	
Colesterolemia (mgr/dL)		260-350	240-320
	Heterocigoto:		
	300-500	Poco frecuentes	Ausentes
Xantomas	Homocigoto: >600		
	Frecuentes	45-55 años	60 años
Cardiopatía isquémica			
	30-55 años	50%	10-20%
Familiares primer grado	Homocigotos < 20 años	Si	Si
Obesidad, HTA, Diabetes	50%		
	No		

Tabla 1: Diagnóstico diferencial de las hipercolesterolemias.

### 3. HIPERLIPOPROTEINEMIAS SECUNDARIAS

Las alteraciones del perfil lipoproteico plasmático con las que se manifiestan las denominadas hiperlipemias secundarias son superponibles a los distintos fenotipos de la OMS con los que se expresan las hiperlipemias primarias. Aunque el número de entidades clínicas y circunstancias capaces de inducir una hiperlipemia secundaria es relativamente amplio, muchas de ellas son anecdóticas por su rareza y en otros casos se trata de enfermedades agudas o situaciones transitorias, por lo que los posibles efectos sobre los lípidos plasmáticos son intrascendentes. En este apartado se describirán sólo los aspectos diagnósticos y terapéuticos de las más frecuentes en la práctica clínica o las que tienen especial importancia por su relación con el riesgo para la enfermedad cardiovascular.

### 3.1. ALCOHOL

El consumo y abuso de alcohol junto a la diabetes mellitus es una de las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia en la práctica clínica. El consumo de NAD que se produce durante la oxidación del alcohol hace que la disponibilidad de la enzima disminuya, con lo que se bloquea parcialmente la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Esta mayor oferta de ácidos grasos se deriva a la síntesis de triglicéridos que se almacenan en el propio hígado originando esteatosis, y por otra parte se incorporan a las VLDL ocasionando una hipertrigliceridemia con un patrón lipoproteico tipo IV de la clasificación de la OMS. Si el acúmulo de VLDL en el plasma es importante, estas partículas competirán en el período postabsortivo con los quilomicrones para ser metabolizados por la LPL, y el resultado será que en algunos pacientes se presentará una hiperlipemia masiva con las manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico. Los individuos con hipertrigliceridemias genéticas, y en particular los pacientes con hipertrigliceridemia familiar, son especialmente sensibles a los efectos del alcohol incluso ingerido en pequeñas cantidades. Por otra parte, el consumo de alcohol en cantidades del orden de 20 g/ día induce un aumento en la concentración plasmática de HDL. El tratamiento de la hipertrigliceridemia alcohólica consiste en la supresión del tóxico.



### 3.2. OBESIDAD.

El hallazgo más llamativo en los pacientes obesos es el descenso en la concentración plasmática de colesterol-HDL. Existe, por otra parte, una correlación positiva entre la masa grasa del organismo y la concentración plasmática de triglicéridos, triglicéridos-VLDL y colesterol-LDL. El aumento de peso que sigue al exceso de ingesta calórica, produce un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos y de VLDL y, por consiguiente, también un incremento de su producto metabólico, las LDL. En los pacientes obesos, principalmente en la obesidad de tipo víscero-abdominal, la resistencia a la insulina contribuye también a la hipertrigliceridemia y al descenso de colesterol-HDL y a que en el plasma haya un predominio de partículas de LDL pequeñas y densas que son fuertemente aterogénicas, además de que puedan estar presentes otros hechos del síndrome metabólico como intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial.

### 3.3. DIABETES MELLITUS.

La lipemia diabética, relacionada con la carencia de insulina en la diabetes mellitus tipo 1 no tratada, es de observación poco frecuente y se debe a una disminución de la actividad LPL en el músculo y tejido adiposo y también a un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, lo que configura un patrón lipoproteico tipo V, con manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico. Este cuadro clínico revierte con el incremento de la actividad LPL que sigue a la administración de insulina.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 bien controlada tienen unos lípidos plasmáticos normales, e incluso puede haber pequeños aumentos del colesterol-HDL. En las situaciones con mal control metabólico hay aumento de los triglicéridos plasmáticos, con c-LDL normal o elevado y disminución del c-HDL. Estos pacientes tienen además diversas anormalidades cualitativas como el predominio de una subpoblación de partículas de LDL más pequeñas y densas, que configuran el

denominado fenotipo B con un elevado potencial aterogénico. Por otra parte, la glucosilación no enzimática favorece la oxidabilidad de las LDL.

En la diabetes mellitus tipo 2 es habitual encontrar una disminución en la concentración plasmática de c-HDL. Esta disminución de las HDL se asocia a un aumento de VLDL debido en parte a un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos y en menor grado a una disminución de la tasa catabólica de las VLDL. La hipertrigliceridemia, que es mucho más acusada en los pacientes con mal control metabólico, guarda relación también con la obesidad de tipo abdominal. Por lo que respecta al c-LDL, su concentración plasmática es similar a la de la población general de la misma edad con el mismo grado de obesidad o está moderadamente aumentado en los pacientes con mal control metabólico y predominan en el plasma partículas de LDL pequeñas y densas.

#### 3.4. HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo representa el 2% de todas las causas de hipercolesterolemia. La hipercolesterolemia es una alteración muy común en el hipotiroidismo primario e incluso en la forma subclínica y aproximadamente la mitad de los pacientes con hipercolesterolemia asociada a hipotiroidismo presentan también hipertrigliceridemia. La disminución en la actividad de los receptores hepáticos para las LDL, junto a una disminución de la actividad de la lipasa hepática, es la responsable de las alteraciones lipoproteicas en estos pacientes. Desde un punto de vista práctico, y teniendo en cuenta que el hipotiroidismo primario es una enfermedad frecuente y a menudo paucisintomática, es imperativa la determinación de la T4 libre y TSH plasmática en todo paciente con hipercolesterolemia aparecida de novo y cuando en un paciente hipercolesterolémico tratado con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se observen manifestaciones de miopatía o una pobre respuesta terapéutica. La corrección del hipotiroidismo normaliza todas las alteraciones lipídicas. Si persisten las anormalidades lipoproteicas después de conseguir el estado eutiroides con el tratamiento sustitutivo, probablemente se deberán a una

dislipemia genética y deberá iniciarse tratamiento hipolipemiante de acuerdo con las pautas generales.

### 3.5. HIPERGLUCOCORTICISMO O SINDROME DE CUSHING

El hipercorticismo o síndrome de Cushing, producido por la hiperproducción autónoma de glucocorticoides por la corteza suprarrenal o por la administración farmacológica de corticoides, se asocia frecuentemente a HLP. Es bien conocido cómo el hipercorticismo cursa con intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes, hiperinsulinismo y resistencia periférica a la insulina. Estas alteraciones conducirán, por los mecanismos ya señalados con anterioridad y en la diabetes tipo 2, a un aumento de la síntesis y secreción hepática de triglicéridos y VLDL. Por otro lado, los glucocorticoides producen un aumento de la movilización de los depósitos grasos, por estímulo de la lipasa hormonosensible, lo que producirá una elevación de los ácidos grasos libres plasmáticos y, por ello, se incrementa la síntesis de VLDL en el hígado. Otro efecto de los corticoides, también reconocido, es el estímulo de la LPL endotelial, lo que conlleva un aumento del aclaramiento plasmático de las VLDL, y de ahí su transformación en LDL. Debido a la insulinoresistencia y al aumento de los ácidos grasos libres plasmáticos procedentes de los depósitos grasos se produce un aumento de la síntesis y secreción hepática de las VLDL. Por ello, el individuo con un aumento de corticoides, de origen endógeno o exógeno, puede presentar una elevación de los triglicéridos y del colesterol plasmático, por aumento de las VLDL y LDL.

### 3.6. ENFERMEDADES RENALES

Del 20 al 70% de los pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados o no con hemodiálisis, presentan hipertrigliceridemia asociada a un descenso del c-HDL y aumento en los niveles plasmáticos de Lp (a) que contribuye al mayor riesgo

cardiovascular observado en estos enfermos. El trasplante precoz es la mejor terapéutica, aunque los glucocorticoides y la ciclosporina después del mismo pueden contribuir a la persistencia de alteraciones del perfil lipoproteico. La hiperlipemia es uno de los hallazgos que definen y caracterizan el síndrome nefrótico. La alteración lipoproteica más llamativa es la hipercolesterolemia por aumento de la concentración plasmática de LDL que se debe sobre todo a la sobreproducción de apo-B100 con una tasa catabólica normal. Puede asociarse a hipertrigliceridemia debida tanto a un aumento de la síntesis hepática de VLDL como a una reducida catabolización de estas partículas por disminución de la actividad LPL, pérdida urinaria de apo-CII o exceso relativo de apo-CIII. Por último, la concentración plasmática de la Lp(a) está aumentada, lo que contribuye a explicar el mayor riesgo no sólo aterogénico, sino también trombogénico, en estos pacientes.

### 3.7. ENFERMEDADES HEPÁTICAS.

Algunos pacientes con hepatitis aguda vírica o alcohólica presentan una hipertrigliceridemia moderada debido a una disminución de la actividad de la lipasa hepática y de la LCAT y también por una menor captación de las partículas remanentes de los quilomicrones y de las VLDL por parte del hígado. Debido a la existencia de la insuficiencia hepática y al hecho de ser transitorias, estas alteraciones no requieren ningún tratamiento. En la colestasis hay una disminución de la actividad LCAT y en el plasma se ha detectado la presencia de un inhibidor de la lipasa hepática, que determina una hipercolesterolemia, a veces con xantomatosis tuberoeruptiva y xantomas planos, asociada a una disminución de las HDL plasmáticas y se detecta en el plasma la presencia de una lipoproteína anormal denominada LP-X. Estas alteraciones lipoproteicas revierten con la oportuna desobstrucción quirúrgica de la vía biliar y sólo en la cirrosis biliar primaria está indicado el tratamiento con resinas de intercambio catiónico, que reducen el colesterol plasmático a la vez que alivian el prurito.

En el 25% de los hepatomas se encuentra una hipercolesterolemia. Aunque su mecanismo patogénico no es conocido, parecen intervenir cierto grado de colestasis o la falta de supresión de la síntesis hepática de colesterol en respuesta a la dieta, entre otros mecanismos.

### 3.8. SIDA.

El uso de los inhibidores de la proteasa en el tratamiento del SIDA se ha asociado con un síndrome metabólico generalizado que incluye hipertrigliceridemia, alteraciones en la distribución de la grasa (lipodistrofia) y en ocasiones diabetes mellitus tipo 2.

### 3.9. PORFIRIAS

Se calcula que entre una cuarta parte y la mitad de los pacientes con porfiria aguda intermitente presentan una hipercolesterolemia que se hace patente durante las crisis de la enfermedad, aunque en ocasiones persiste también durante los períodos silentes. Esta hipercolesterolemia se debe a un aumento de las LDL, mientras que la concentración de VLDL y HDL continúa siendo normal. Así mismo, se ha señalado la existencia de una hipercolesterolemia en la porfiria eritropoyética y en la porfiria hepatocutánea tarda, estando implicada en la HLP de esta última no sólo la alteración de las porfirinas sino también la hepatopatía alcohólica presente en estos enfermos. Las concentraciones de colesterol en las porfirias alcanzan valores de 300-400 mg/dl, y su elevación discurre paralela al trastorno bioquímico de estos procesos. A pesar de que experimentalmente se ha demostrado que la inducción de porfiria produce, además del aumento en la síntesis de porfirinas, un incremento en la síntesis de colesterol, el mecanismo patogénico implicado en la hipercolesterolemia de la porfiria humana es todavía mal conocido.

### 3.10. FÁRMACOS.

La lista de fármacos que se han relacionado con cambios en los lípidos plasmáticos es relativamente amplia, aunque en muchos de ellos su valor es meramente anecdótico. Los más importantes se han incluido en la tabla y aquí sólo se describirán los de mayor importancia en la práctica clínica: las hormonas sexuales femeninas y los antihipertensivos.

El efecto más común de los estrógenos es el aumento de la concentración plasmática de triglicéridos debido a un incremento de la producción hepática de VLDL y también un aumento de las HDL a causa de la disminución de la actividad lipasa hepática. Los estrógenos administrados por vía oral y en menor grado por vía transdérmica, disminuyen la concentración plasmática de c-LDL debido a que inducen un aumento en la actividad de los receptores hepáticos para las LDL. Por el contrario, los progestágenos pueden favorecer un aumento del c-LDL y en parte pueden contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre los triglicéridos y sobre el c-HDL. En la práctica clínica, la administración de hormonas sexuales femeninas obliga a un control de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas para detectar posibles efectos indeseables.

Por lo que respecta a los antihipertensivos, a los diuréticos tiazídicos se les ha atribuido que pueden aumentar los triglicéridos y el c-LDL y que pueden disminuir la concentración de c-HDL. Los bloqueadores beta sin actividad simpaticomimética intrínseca y no selectivos inducen un aumento moderado de los triglicéridos y una disminución del c-HDL. Los bloqueadores alfa tienen un efecto positivo sobre el perfil lipoproteico ya que aumentan el c-HDL y disminuyen el c-LDL y los triglicéridos.

### 3.11. OTRAS ENFERMEDADES.

Aunque no con excesiva frecuencia, algunos procesos que cursan con elevación de las gammaglobulinas en forma monoclonal o policlonal se han relacionado con una hiperlipemia secundaria a la disminución de la actividad de la LPL, mediada por los anticuerpos y la unión de éstos a las Lipoproteínas circulantes.

En la macroglobulinemia de Waldenstrom y en el mieloma múltiple se ha constatado la existencia de hipertrigliceridemia, xantomas tuberosos o eruptivos y xantelasmas. En la amiloidosis primaria se han descrito elevación de las LDL e IDL con aparición de xantomas tendinosos, aunque los mecanismos patogénicos son mal conocidos. En el lupus eritematoso sistémico y en otras colagenosis que cursan con una hipergammaglobulinemia policlonal se ha encontrado una elevación de los triglicéridos y de las VLDL relacionada con una deficiencia de la actividad lipolítica, probablemente en relación con la acción de anticuerpos antiheparina. Sin embargo, puede aparecer una hipercolesterolemia en relación con la afectación renal y la aparición de síndrome nefrótico. Los enfermos afectados de una anorexia nerviosa presentan con frecuencia un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol total, cLDL y apo B. Por el contrario los enfermos afectados de una bulimia presentan un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y de las partículas lipoproteicas de densidad intermedia.

**TABLA 2:** Causas más frecuentes de hiperlipoproteinemias secundarias.

**1. Alteraciones endocrinológicas y del metabolismo.**

Diabetes, obesidad, hiperuricemia, hipotiroidismo, hiperglucocorticismo, acromegalia.

**2. Fármacos y tóxicos.**

Consumo elevado de alcohol, anticonceptivos orales, betabloqueadores, tiazidas, corticoides, ácido retinoico, andrógenos, amiodarona, fenobarbital, rifampicina, fenitoina, ciclosporina.

**3. Enfermedades renales.**

Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, diálisis, trasplante renal.

**4. Enfermedades del hígado, vías biliares, y páncreas.**

Colestasis, cirrosis biliar, hepatocarcinoma, porfiria aguda intermitente, pancreatitis aguda.

## 5. Miscelanea.

Disgammaglobulinemias, anorexia nerviosa, bulimia.



## BIBLIOGRAFIA. 1-20

1. Vega GL, Denke MA, Grundy SM. Metabolic basis of primary hypercholesterolemia. *Circulation* 1991;84:118-28.
2. Grundy SM. George Lyman Duff Memorial Lecture. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1619-35.
3. Alger SA, Rodgers J, Howard L. Familial hypertriglyceridemia aggravated by diabetes and drugs. *Nutr Rev* 1987;45:266-70.
4. Stalenhoef AF, Demacker PN, Lutterman JA, van 't Laar A. Plasma lipoproteins, apolipoproteins, and triglyceride metabolism in familial hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis* 1986;6:387-94.
5. Laskarzewski PM, Khoury P, Kelly K, Mellies MJ, Morrison JA, Glueck CJ. Prevalence of familial hypertriglyceridemia: the Princeton School District Family Study. *Prev Med* 1982;11:317-45.
6. Mordasini R, Klose G, Greten H. Secondary type II hyperlipoproteinemia in patients with anorexia nervosa. *Metabolism* 1978;27:71-9.
7. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993;68:860-6.
8. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995;122:133-41.
9. Lala A, Scoppola A, Motti C, Cortese C, Caccese D, Menzinger G. Apolipoprotein E genotype and cholesterologenesis in polygenic hypercholesterolemia. *Metabolism* 1998;47:97-100.
10. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777-82.
11. Love MW, Craddock AL, Angelin B, Brunzell JD, Duane WC, Dawson PA. Analysis of the ileal bile acid transporter gene, SLC10A2, in subjects with familial hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2039-45.
12. Miserez AR, Muller PY, Barella L, et al. Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)-2 contributes to polygenic hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2002;164:15-26.
13. Austin MA, Edwards KL, Monks SA, et al. Genome-wide scan for quantitative trait loci influencing LDL size and plasma triglyceride in familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 2003;44:2161-8.
14. Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 2003;332:11-9.
15. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003;108:519-23.
16. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003;63:1964-76.
17. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-61.
18. Su TC, Hwang JJ, Kao JH. Hypercholesterolemia in primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007;357:1561-2.
19. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2011.
20. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:150-9.