

Dislipidemias primarias como factor de riesgo para la enfermedad coronaria

Furgione Anjelo. MD, Sánchez.Deysiree BSc, Scott.Geraldine BSc, Luti.Yettana Bsc
Arraiz. Naillet PhD, Bermúdez.Valmore MD, MPH, PhD, ¹Velasco Manuel MD
Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" (CIEM). La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina.
Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

¹Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, Caracas. Venezuela.

Correspondencia: Dr. Valmore Bermúdez-Pirela
Urbanización Monte Bello, Avenida 11, calle MN, # 11-11. Maracaibo, Venezuela. Telefax: 58-261-7597279
e-mail: vbermudez@hotmail.com, ciemfelixgomez@gmail.com

Recibido: 15/10/2008

Aceptado: 15/01/2009

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo. El estudio de Framingham permitió asociar estas enfermedades con las alteraciones del perfil lipídico, demostrando que las dislipidemias son un importante factor de riesgo, por lo que su detección representa una herramienta preventiva de gran utilidad. Las dislipidemias se clasifican según su etiología en primarias y secundarias. Las dislipidemias primarias se deben a mutaciones en los genes que codifican las proteínas responsables del metabolismo lipoproteico, generando hipertriacilgliceridemia, hipercolesterolemia o HDL bajas. Existen varios tipos de dislipidemias primarias entre las que encontramos: 1) Hipercolesterolemia Primaria causante de niveles elevados de LDL-colesterol por defectos en el receptor de LDL o en su ligando, la apo B-100; 2) Hipertriacilgliceridemia Primaria, ocasionada por varias alteraciones como sobreproducción de VLDL-colesterol, defectos en la Apo E, mutaciones en la lipoproteinlipasa, Apo C-II ó de Apo la C-III 3) Hiperlipidemias Mixtas como la disbetalipoproteinemia familiar producto de un defecto en la Apo E. 4) α -Hipolipoproteinemias donde bajos niveles de HDL-colesterol son resultante de mutaciones en el gen Apo A-I y la deficiencia de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) que participa en el transporte en reversa del colesterol. Muchas de estas patologías generan moléculas altamente aterogénicas, como las partículas LDL pequeñas y densas y los remanentes de quilomicrones y VLDL que junto con la disminución de las HDL representan factores de riesgo independientes para enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Dislipidemias, mutaciones, hipertriacilgliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-colesterol.

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death around the World. The Framingham's study was the first trial to associate that some conditions are related with a progressive increase in cardiovascular events incidence, showing that genetic dyslipidemias are an important determinant in atherosclerosis development.

Primary dyslipidemias involved genetic defects in any of lipoprotein components and enzymes involved in their synthesis, transport and metabolism, causing alterations like hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia or α -hypolipoproteinemia. Primary hypercholesterolemia is caused by a number of family disorders that cause elevated levels of LDL-cholesterol like defects in LDL receptor or ApoB-100. Primary Hypertriglyceridemia is due to overproduction of VLDL- cholesterol and hyperapobetalipoproteinemia or apo E, lipoprotein lipase, apo CII, or apo CIII mutations. Mixed Hyperlipidemia is represented by Familiar dysbetalipoproteinemia as a result of Apo E defect. α -Hypolipoproteinemias are characterized by low HDL- cholesterol levels as the result of Apo A-1 mutation or lecithin-cholesterol aciltransferase deficit. Finally, others α -Hypolipoproteinemias like hypolipoproteinemia and abetalipoproteinemia are characterized by low levels of LDL-c or absent of Apo B.

Key words: Dyslipidemia, cholesterol, mutations, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, HDL-cholesterol

Las lipoproteínas son moléculas esenciales para el transporte de lípidos en forma de triacilglicéridos, fosfolípidos, ésteres de colesterol y colesterol libre, así como vitaminas liposolubles, utilizados como fuentes de energía, síntesis de lípidos para depósito, síntesis de hormonas y sales biliares.

Existe una gran variedad de lipoproteínas entre las cuales se encuentran las VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad), IDL (Lipoproteínas de densidad intermedia), HDL (Lipoproteínas de alta densidad), LDL (Lipoproteínas de baja densidad) y la Lp(a)¹. El término dislipidemia hace referencia a cualquier alteración en la síntesis, transporte o metabolismo de las lipoproteínas que altere la concentración plasmática de colesterol total o sus diferentes fracciones transportadoras, así como los niveles plasmáticos de triacilglicéridos (TAGs). El estudio de estas anomalías es de importancia, debido a que su alteración cuantitativa o cualitativa en lo que respecta a su composición representan factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares debido a su participación en la génesis de partículas altamente aterogénicas² como las LDL oxidadas, LDL pequeñas y densas o remanentes de VLDL y quilomicrones. Por otro lado, un nivel de HDL-colesterol inferior a 40 mg/dL se asocia a mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares³ y la elevación de TAGs se ha señalado como causante de pancreatitis. Estudios han demostrado que la disminución en un 10% del colesterol total es capaz de disminuir el riesgo de mortalidad cardiaca en un 15%⁴.

Existen diversos mecanismos relacionados en la etiología de las dislipidemias primarias, que abarcan factores genéticos asociados a mutaciones que bloquean la síntesis de apoproteínas, receptores y enzimas propias del metabolismo lipoproteico, producción defectuosa de receptores para las lipoproteínas que en esencia generan una sobreproducción y/o disminución de su captación en los diferentes tejidos, amén de una infinidad de polimorfismos que si bien aun no se incluyen como causantes de dislipidemias primarias otorgan un riesgo incrementado de padecer enfermedad coronaria.

Bioquímica de los lípidos: una breve reseña histórica

Los estudios de la química de los lípidos comenzaron en los siglos 17 y 18 con Robert Boyle, químico irlandés al cual se le acredita la observación -en el año 1665- de la apariencia lechosa de la sangre en animales luego de que los mismos eran alimentados. Sin embargo no fue hasta 1774, que Henson determinó que este líquido lechoso contenía grasa. Paralelamente en Francia, Poulletier de la Salle (1769)⁵ y Antoine Francois de Foureroy (1755-1809)⁶ aislaron una sustancia dura y grasosa de los cálculos renales (compuestos de colesterol). Sin embargo,

fue Michel-Eugene Chevreul quien desarrolló el proceso de saponificación que le llevó a identificar varios ácidos grasos, acuñando el término "colesterina" derivado de las palabras griega "chole" (bilis), "stereos" (sólido) y "glycerine" (dulce), demostrando que la grasa estaba compuesta por glicerol y ácidos grasos. En 1859 Berthelot reportó que la colesterina era un alcohol y por lo que su nombre fue cambiado a "colesterol"⁷. Algún tiempo después, Alexander Borodin (1871), profesor Ruso de química y su alumno Alexei Krilov reportaron el hallazgo de ésteres de colesterol en las células miocárdicas. Solo un año después, Salkowski desarrolló un método para la identificación de colesterol en los cálculos biliares usando ácido sulfúrico. Sin embargo hubo que esperar casi 20 años para que Burchard pudiese cuantificar la concentración de colesterol mediante el método de Lieberman usando anhídrido acético en lugar de cloroformo^{8,9}.

Desde 1900 hasta 1950 el avance en el campo de la química de los lípidos avanzó lentamente, sin embargo debe destacarse el trabajo de dos pioneros: Nerking en Alemania, que en 1901 describió la vinculación de los lípidos con las proteínas^{10,11} y Adolf Windaus que en 1910 introdujo los pasos para la saponificación de los ésteres de colesterol¹² y que llevó a que en 1919 propusiera la estructura química del mismo haciéndolo merecedor del premio Nobel en 1928 junto a Heinrich Wieland¹³.

Para 1924 comenzó la carrera en el descubrimiento y caracterización de las lipoproteínas cuando Gage y Fish designaron como "quilomicrones" a las grandes partículas presentes en las comidas grasosas¹⁰ y Michel Macheboeuf del Instituto de Pasteur, precipitó un lípido que contenía una α -globulina ahora conocida como Lipoproteína de alta densidad en 1929¹⁰. Durante el año 1930 Rudolf Schoenheimer fue el primero en sugerir la relación entre el colesterol de la dieta y el sintetizado intracelularmente¹³ y Carl Muller reconoció el impacto genético del metabolismo del colesterol al identificar la hipercolesterolemia familiar. Entre 1920-1930 Theodor Svedberg y Alex Nichols desarrollaron el método de la ultra-centrifugación en la Universidad de Wisconsin, una importante técnica de laboratorio para el estudio de las lipoproteínas¹⁴. Usando este método, Arthur McFarlane en 1940 fue el primero en detectar una proteína a la que denominó proteína X que se encontraba en la fracción de las globulinas¹⁵, la cual fue bautizada posteriormente lipoproteína de baja densidad (LDL)¹⁷. El trabajo progresivo con la técnica de la ultracentrifugación permitió detectar complejos lipoproteicos de densidad variable durante la década de los 40's, por lo que desde ese entonces, la nomenclatura fue cambiada a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL)^{16,17}.

En la segunda mitad del siglo 20 se desarrollaron una serie de estudios longitudinales de riesgo cardiovascular que incorporaban en su diseño el análisis de la influencia de los lípidos séricos en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, que condujeron a la estandarización de la metodología para la cuantificación de los lípidos plasmáticos

que pudiera ser aplicable a todos los laboratorios y a todas las poblaciones. En este sentido, los trabajos Frederickson (Fig.1) representan la piedra angular de las dislipidemias primarias, cuyo mayor aporte fue la famosa "clasificación de Frederickson" (tabla 1) basada en el fenotipo lipoprotéico encontrado, mediante electroforesis o ultracentrifugación, para clasificar las anomalías lipídicas en cinco tipos; ésta fue adoptada en 1972 como estándar mundial por la OMS¹⁸, aunque con el paso del tiempo se observó que esta clasificación no contemplaba otras alteraciones aterogénicas como el descenso del colesterol-HDL o el aumento de subclases lipoprotéicas, como la LDL pequeña y densa, razón por lo cual en la actualidad tiene poca utilidad clínica¹⁹. Por otra parte, Frederickson jugó un papel fundamental en la identificación de patologías debidas a errores innatos en el metabolismo del colesterol como lo es la enfermedad de Tager²⁰, además aportó a la historia la identificación de las proteínas que forman parte de las lipoproteínas: APOA2, APOC1, APOC2 y APOC3²¹.

Friedewald y col. (Fig.2), en 1972²², publicó un trabajo histórico en el cual describe una fórmula para calcular el colesterol LDL como alternativa al método de ultracentrifugación. Dicha fórmula fue rápidamente utilizada como método de rutina por los laboratorios, debido al ahorro económico que representa su uso, y se mantiene así hasta la actualidad²³. Este informe se ha convertido en el más frecuentemente citado en un diario de la Química Clínica, con más de 3000 citas en dos décadas²⁴.

Figura 1



Figura.1. El Dr. Donald Sharp Fredrickson (1 9 2 4 – 2 0 0 2), insigne investigador en el área de los lípidos plasmáticos. Estuvo a cargo del Instituto Nacional de Corazón y Jefe de la Sección de Enfermedades Moleculares de los NIH de los EUA. Se le debe la clasificación de las dislipidemias primarias que aun en la actualidad llevan su nombre.

Figura 2



Figura 2. William Friedewald, profesor clínico de Bioestadística y Epidemiología de NIH, USA. Creador, junto con sus colaboradores de la fórmula que lleva su nombre que permite estimar el VLDLc y las LDLc a partir del nivel de triacilglicéridos, colesterol total y HDLc

Tabla 1. Clasificación de Fredrickson¹⁸

Hiperlipoproteiemia	Sinónimos	Causa	Descripción de laboratorios	Tratamiento
Tipo I	Síndrome de Buerger-Gruetz, hiperlipoproteinemia primaria o hiperquilomicronemia familiar	Descenso de la lipoprotein lipasa (LPL) o alteración en la Apo C2	Elevación de quilomicrones	Control dietético
Tipo IIa	Hipercolesterolemia poligenética o familiar	Deficiencia del receptor de LDL	Elevación aislada de LDL	Secuestradores de ácidos biliares, Estatinas, Niacina
Tipo IIb	Hiperlipidemia mixta	Descenso de los receptores de LDL e incremento de Apo B	Elevación de LDL, VLDL y TAG	Estatinas, Niacina, Fibratos
Tipo III	Disbetalipoproteinemia familiar	Síntesis defectuosa de Apo E	Elevación de IDL	Drogas de elección: Fibratos
Tipo IV	Hiperlipidemia familiar	Incremento de la síntesis de VLDL y disminución de su catabolismo	Elevación de VLDL	Drogas de elección: Fibratos, Niacina
Tipo V	Hipertriacilgliceridemia endógena	Incremento de la síntesis de VLDL y descenso de LPL	Elevación de VLDL y Quilomicrones	Niacina, Fibratos

De esta manera se establecieron los valores de referencia y la metodología para medir el colesterol en sangre, designándose los laboratorios de referencia que se encargaría de esta tarea. Desde 1970, la cuantificación de los niveles plasmáticos de colesterol fue establecida como un examen de utilidad clínica⁵, lo que concluyó al uso actual de una batería de pruebas de laboratorio de rutina para cuantificar lípidos sanguíneos y la estimación de riesgo de enfermedad cardiovascular en conjunción de otros factores de riesgo.

Epidemiología

Hablar de la historia moderna del estudio de las enfermedades cardiovasculares es hablar de toda la pléyade de estudios epidemiológicos que nos han llevado al conocimiento profundo del impacto del estilo de vida y la genética en el desarrollo de la aterosclerosis. A finales de los años 40's del siglo veinte el Estudio Europeo de los Siete países y el Estudio de Framingham del Instituto Nacional del Corazón de los Estados Unidos de Norteamérica se desarrollaron con la finalidad de dilucidar el comportamiento epidemiológico de las enfermedades cardiovasculares recolectando una data de 50 años que han permitido dilucidar epidemiología y factores de riesgo involucrados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, para ello se estudio un total de 5.209 en edad comprendida de 30 a 60 años en el que se monitoreo niveles de triglicéridos, colesterol, tensión arterial, uso de cigarrillos, obesidad, diabetes, nivel de actividad física, edad, genero y factores psicosociales; y a través de análisis estadísticos se determinó el porcentaje de riesgo que guarda cada variable en la aparición de enfermedad cardiovascular²⁵. Por otra parte el estudio the Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM)²⁶ analizó en forma prospectiva el riesgo asociado con diversas formas clínicas de dislipidemias. Sus datos demostraron que el riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertrigliceridemia es variable y no puede ser analizado sin tomar en cuenta el colesterol total. Los casos con triglicéridos³ 200 mg/dl (2.24 mmol/l) y colesterol < 200 mg/dl (5.2 mmol/l) tenían el mismo riesgo cardiovascular que los sujetos control. Por el contrario, los pacientes con dislipidemias mixtas (colesterol³ 5.2 mmol/l más triglicéridos³ 2.24 mmol/l) tuvieron una incidencia de eventos cardiovasculares a seis años de 179 por 1 000 casos, la cual es 13.8 veces mayor que la de los sujetos con concentraciones normales de lípidos. El riesgo asociado con este último grupo sólo fue menor al de los casos con las dislipidemias más severas (303 por 1 000 casos). El riesgo es mayor cuando coexisten concentraciones bajas de colesterol-HDL²⁶.

En la investigación VA-HIT²⁷(Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial), estudio clásico realizado en los Estados Unidos, los autores reunieron a hombres que tenían un episodio cardiovascular, nivel de colesterol LDL normal y de HDL bajo, menor de 40 mg/dl. Los pusieron en tratamiento durante cinco años con gemfibrozilo y los siguieron para evaluar la aparición de nuevos episodios cardiovasculares. Observaron que el gemfibrozilo aumen-

tó el HDL, de un promedio de 32 mg/dl a un promedio de 34 mg/dl, un cambio pequeño, pero estadísticamente significativo. Los triglicéridos bajaron de 160 a 110, y estos pacientes no tuvieron dificultades con el nivel de colesterol LDL, que en promedio fue de 110, pero sí presentaron partículas anormales, aunque no se midieron en el estudio. Hubo 24% de reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares en los pacientes diabéticos y no diabéticos, pero en los primeros el riesgo, aunque había disminuido, seguía alto.

El estudio WOSCOPS⁴⁷²⁸ (West Of Scotland COronary Prevention Study) se demostró la eficacia de la terapia lipolipemiante en la prevención primaria en pacientes de edad media. El estudio incluyó 6,595 hombres, de 45 a 64 años de edad, con un nivel promedio de colesterol de 272 + 23 mg/dL y en quienes no había evidencia de cardiopatía. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir 40 mg de pravastatina diariamente o placebo. En el grupo de pacientes tratados con pravastatina, el nivel de colesterol sérico se redujo en 20% y el de C-LDL en 26%. No hubo modificación de estos niveles en los pacientes que recibieron placebo. En los pacientes tratados hubo una disminución de 28% en la incidencia de muertes por cardiopatía isquémica y de 31% en la de infarto del miocardio no fatal. Este estudio no incluyó a pacientes mayores de 64 años de edad.

El estudio cooperativo internacional de enfermedades cardiovasculares en Asia²⁹ (interASIA por The International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia) sugiere que 32.8% de la población china de 35 a 74 años de edad, o 155.040.000 personas, tienen un rango de colesterol total superior a 200 mg/dL, mientras que 24.8%, o 117.273.000 personas, en el mismo rango de edades exhiben niveles de LDL-colesterol alto o muy de alto (≥ 130 mg/dL). Además en este estudio se estableció que los niveles estandarizados por la edad del total del colesterol de HDL y de LDL era levemente más alto en mujeres que en hombres, mientras que el nivel de los triglicéridos eran más altos en hombres que en mujeres.

En un estudio realizado por The Minnessota Hearth Survey a lo largo de 22 años de seguimiento (desde 1980 hasta el 2002) a una población de 2500 a 5000 adultos en el área de Minneapolis - St. Paul se obtuvo una prevalencia de hipercolesterolemia de 54,9% para hombres y 46,5% para mujeres³⁰. Se determinó que los grupos de mediana edad a avanzada, muestran una disminución muy marcada en las cifras de colesterol, pero las personas más jóvenes mostraron un pequeño cambio y recientemente se ha notado el incremento de los valores del colesterol³¹. En cuanto a la prevalencia de la hipercolesterolemia desde 1980 al 2002 fue de 54,9% para hombre y 46,5% para las mujeres. Se ha demostrado que las mujeres más jóvenes exhiben concentraciones más bajas de HDL, a diferencia de los hombres de la misma edad³².

En países hispanoamericanos como México, según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) se ha

encontrado que la hipertriacilgliceridemia es una de las dislipidemias más frecuentes en la población³³. En la población adulta urbana en edades comprendidas entre 20 y 69 años, 24.3%, se ha reportado concentraciones de triglicéridos de 2,24 mmol/L, sin embargo, sólo 35% de ellos (8.4% de la población total) corresponden a hiperlipidemias mixtas³⁴. Los datos acumulados sugieren que la hiperlipidemia mixta es una dislipidemia muy frecuente en los adultos mexicanos en comparación con la población alemana descrita en el estudio PROCAN²⁶. En ambas poblaciones, la prevalencia de esta dislipidemia es casi cuatro veces más alta en los hombres jóvenes (<30 años) que en las mujeres de la misma edad, en contraste con la población alemana, la prevalencia en los hombres fue tres o cuatro veces superior a la de las mujeres, pero independientemente de la edad. La diferencia en la prevalencia de la dislipidemia mixta sugiere que factores genéticos o ambientales en ambas poblaciones contribuyen de manera diferencial en la presentación de las dislipidemias mixtas y que estos factores deben ser distintos en las poblaciones caucásicas y mexicana³³.

En las últimas décadas, resulta alarmante el incremento de anormalidades lipídicas en personas jóvenes y se ha señalado de manera consistente que los hispanos han sido mayormente afectados que otros grupos, lo cual se ha atribuido parcialmente a dieta con alto contenido en grasas saturadas y carbohidratos, aunado al sedentarismo³³.

Por otra parte específicamente en Maracaibo (Venezuela) según cifras reportadas en estudio de química sanguínea de pacientes que acudieron a consulta para el período Enero 2006/2007 al Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas (CIEM), se observó que de 1.251 pacientes evaluados, el 94,1% presentaba dislipidemia, siendo en primer lugar la hipertriacilgliceridemia con HDL baja (31.7%) seguidas de dislipidemia de HDL baja (aislada) (26.1%), y mixta con HDL baja (11.8%), éstas dos últimas más frecuentes en la población femenina³⁵.

Dislipidemias Primarias: Etiología, Prevalencia y Manifestaciones Clínicas

Las dislipidemias primarias son producto de alteraciones genéticas que se caracterizan por afectar los el metabolismo de lipoproteínas plasmáticas por sobreproducción de lipoproteínas de baja densidad y/o alteraciones en su transporte³⁶⁻³⁸.

Hipercolesterolemia Primaria Aislada

A) Hipercolesterolemia familiar (FH). Esta dislipidemia es producto de mutaciones en el receptor de LDL (LDLR) que pueden ocasionar defectos en su síntesis, bloqueo del transporte del receptor desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi y defectos en la internalización del receptor LDL³⁹. La FH es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia de 1:500 individuos en su forma heterocigota, mientras que la FH homocigótica tiene una prevalencia baja de 1:1000000 individuos. El fenotipo bioquímico de FH se caracteriza por niveles elevados de colesterol superiores a 450 mg/

dL (>11,64nmol/L) con cifras de 700-1000 mg/dl en individuos homocigotos y de 200 a 400 mg/dL (5,17-10,34 nmol/L) en heterocigotos³⁷.

Las manifestaciones clínicas típicas de esta enfermedad son el arco corneal y xantomas tendinosos usualmente ubicados en el tendón de Aquiles, tendones de las manos y codos. El 40% de los casos pueden tener cuadros de tendinitis o poliartritis predominantemente de los tobillos, rodillas, muñecas y articulaciones interfalángicas proximales. Los cuadros se presentan cuando los niveles de colesterol son muy altos y su principal complicación es la cardiopatía isquémica prematura⁴⁰. Se ha reportado enfermedad arterial coronaria prematura incluso a la temprana edad de 13 años⁴¹. El diagnóstico clínico se sospecha mediante los valores persistentemente elevados de colesterol de LDL y se confirma con la presencia de xantomas tendinosos⁴².

B) Defecto familiar en la apolipoproteína B-100 (FDB). En la mayoría de las poblaciones estudiadas la FDB tiene una prevalencia de 1:500 hasta 1:700 de individuos afectados. El defecto familiar de Apo B100 es un desorden autosómico dominante que cursa con aumento del LDLc^{43,44} y clínicamente es equivalente a la hipercolesterolemia familiar. Es producto de un defecto en el gen que codifica ApoB-100, la apoproteína de las LDL que interactúa con el receptor de LDL. La mayoría de las mutaciones se localizan en una región del exón 26 que flanquea el codón 3500 del gen que responsable de la unión de la ApoB-100 al receptor de LDL, lo que interfiere con el transporte de la partícula lipoproteica al interior celular, conduciendo al incremento de la concentración de las LDL.

Las mutaciones en la APOB-100 no afecta la remoción de las VLDL circulantes debido a que éstas se unen al receptor de LDL por la apolipoproteína E, de manera que este defecto conduce a una dislipidemia menos severa que la observada en la FH. Entre las principales manifestaciones clínicas se encuentran los xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura⁴⁵.

C) Hipercolesterolemia Poligénica. En esta dislipidemia se observan cifras de LDLc por encima de 190 mg/dL como producto de la interacción de múltiples genes con el ambiente. El diagnóstico se establece cuando el sujeto y otros familiares de primer grado tienen LDLc por encima de 190 mg/dL en ausencia de xantomas habiéndose descartado alteraciones monogénicas como la FH y FDB⁴⁰.

D) Hiperlipidemia familiar combinada (HLFC). Es la forma más común de las dislipidemias de origen genético. Alrededor del 20% de los individuos que la padecen experimentan coronariopatía por aterosclerosis antes de los 60 años. La HLFC se caracteriza por tener fluctuaciones espontáneas en las concentraciones de colesterol y triacilglicéridos. Por este motivo puede encontrarse alternancia entre la hipercolesterolemia, hipertriacilgliceridemia, dislipidemia mixta o incluso normalización de la concentración de los lípidos séricos en el mismo individuo en función del tiempo sin que exista ningún cambio en sus condiciones

clínicas. La causa de estas fluctuaciones se desconoce. Sin embargo, la normalización espontánea del perfil lipídico no significa la desaparición del riesgo cardiovascular, ya que el 64.7% de los casos coexiste con el síndrome metabólico (diagnosticado por los criterios del ATP-III)⁴⁰. La HLFC comparte algunas características con el síndrome metabólico, ambas entidades pueden tener niveles elevados de triglicéridos, con LDL pequeñas y densas; sin embargo, típicamente en la HLFC se encuentran concentraciones altas de apolipoproteína B. Se ha reportado que el patrón cambiante de esta dislipidemia (hipertriacilgliceridemia con hipo-alfalipoproteinemia o aumento de LDLc guarda una estrecha relación con la cantidad total de grasa visceral y de resistencia a la insulina⁴⁶. Para establecer el diagnóstico con certidumbre se requiere el estudio del mayor número posible de miembros de la familia. La ausencia de xantomas es un requisito indispensable para considerar un caso como afectado, pero deben tomarse otras consideraciones para el diagnóstico, por ejemplo, la concentración de la apoproteína B100 generalmente se encuentra por encima del percentil 90 para el grupo étnico correspondiente. La elevación de LDLc y/o de los triglicéridos es moderada (pocas veces supera 300 mg/dL), sin embargo, al combinarse con otras causas de dislipidemia pueden observarse niveles extremadamente altos de colesterol y/o triglicéridos. Mediante estudios limitados a centros de investigación es posible demostrar en un alto porcentaje de los casos el predominio de las subclases pequeñas y densas entre las lipoproteínas de baja densidad (LDLpd). Esta característica es una de las principales causas de la mayor aterogenicidad de la HLFC, ya que estas lipoproteínas son un factor de riesgo independiente para sufrir eventos cardiovasculares⁴⁷.

Hipertriacilgliceridemias Primarias

La elevación de triacilglicéridos es causada principalmente por factores secundarios como el la obesidad, diabetes mellitus, consumo de alcohol y dietas ricas en carbohidratos y grasas, mientras que los factores genéticos parecen no contribuir significativamente^{48,49}, sin embargo, se han caracterizado algunas alteraciones genéticas involucradas en hipertriacilgliceridemias mayores de 400 mg/dl⁵⁰.

- A) Hiperlipidemia familiar combinada. Cursa con incremento simultáneo de los niveles de colesterol y triacilglicéridos. El origen de esta dislipidemia es desconocido pero se han implicado como factores etiológicos la elevada sobreproducción de VLDL-Col y la hiperapobetalipoproteinemia⁵¹.
- B) Hipertriacilgliceridemia familiar (HTF). Es una dislipidemia rara causada por un trastorno autosómico dominante caracterizado por elevaciones marcadas de triglicéridos (> 500mg/dl) producto bien de la mutación del gen de la lipoproteínlipasa o del gen de la Apo C-II⁵². La mayoría de los estudios no han encontrado asociación entre esta dislipidemia y la cardiopatía isquémica, sin embargo los cuadros de pancreatitis son su complicación principal. Se caracteriza por tener niveles normales de la Apoproteína B.

La deficiencia parcial de la lipasa lipoproteica se observa

en el 5% de la población y se manifiesta por hipertriacilgliceridemia moderada. Sin embargo, cuando coexiste otra causa secundaria de hipertriacilgliceridemia la concentración de triglicéridos puede ser mayor de 300 mg/dL⁴⁷. La relación colesterol/triacilglicéridos generalmente es mayor de 1:5 cuando la concentración de triacilglicéridos es cercana a 1.000 mg/dL con disminución de los niveles de HDLc. Tal como se comentó, la HTF es causa frecuente de pancreatitis y xantomas eruptivos. El diagnóstico se establece cuando el sujeto y uno más de sus familiares tienen el patrón antes descrito^{40,47,53}.

Hiperlipidemia Mixta

- A) Disbetalipoproteinemia familiar ó hipercolesterolemia tipo III. Usualmente resulta de un defecto estructural en la Apo E⁵⁴ que conduce a una disminución en la unión a los receptores hepáticos y periféricos de APOB/E, lo que resulta en una disminución de la captación hepática de las IDL y los quilomicrones remanentes, lo que incrementa el recambio de sus componentes a nivel plasmático con otras lipoproteínas como las LDL y las HDL⁵⁵. La Apo E facilita la eliminación de triglicéridos uniéndolos a su receptor hepático⁵⁶ y activa a la lipasa hepática que cataliza la conversión de las partículas ricas en triacilglicéridos en lipoproteínas de baja densidad⁵⁷⁻⁵⁹. En casos excepcionales esta dislipidemia puede deberse a ausencia de la Apoproteína E (por defectos en la estructura de su gen) o ausencia de la lipasa hepática. Se debe sospechar su diagnóstico en casos donde se observen elevaciones simultáneas de colesterol y triacilglicéridos en el rango de 300 mg/dL. La afección vascular de la disbetalipoproteinemia es distinta a la descrita en otras dislipidemias. El daño se observa preferentemente en arterias periféricas (aorta, femorales, carótidas) y con menor frecuencia en las arterias coronarias⁶⁰.

Hipolipidemias

Bajos niveles de HDLc

Se considera que aproximadamente el 50% de las alteraciones de HDLc se explican por defectos genéticos de carácter poligénico en varios loci cromosomales que controlan la expresión de apolipoproteínas (A-I, A-II, C-II, C-III y Apo A-IV)⁶⁰⁻⁶² y de la enzima lecitin:colesterol acil transferasa (LCAT). La hipoalfalipoproteinemia se hereda en forma autosómica dominante y cursa con niveles de HDLc menores de 35 mg/dl, con valores en el rango de 20 y 29 mg/dL y un elevado potencial aterogénico. Se han reportado múltiples variantes genéticas tipo deleciones, inversiones o sustituciones^{61,62} en genes codificantes de estas apoproteínas, todos asociados a cuadros severos de enfermedad arterial prematura.

Otras Hipolipoproteinemias

La hipobetalipoproteinemia familiar se caracteriza por un bajo nivel plasmático de LDLc y apolipoproteína B⁶³. Puede ser causada por una mutación del gen que codifica la Apo-B100. Clínicamente se manifiesta con aumento de las enzimas hepáticas, intolerancia oral y malabsorción intestinal a las grasas e hígado graso.

La abetalipoproteinemia se caracteriza por niveles bajos

de VLDL y LDL con ausencia de Apo-B100. Esta asociada a una mutación en el gen MTP que codifica a una proteína microsomal transferidora de triglicéridos que contribuye a la lipidiación de la Apo-B100 en hígado e intestino^{64,65}.

Existe una enfermedad denominada retenedora de quilomicrón que se caracteriza por ausencia de Apo-B48 en plasma generando malnutrición y retardo en el crecimiento entre otros. Es producto de una mutación en el gen SARA2 el cual codifica a una GTPasa involucrada en el tráfico intracelular de las vesículas contentivas de los quilomicrones⁶⁶.

Referencias

1. Charles, B. Eaton. Hiperlipidemia. *Prim Care Clin Office Pract* 2005;32:1027-1055.
2. Doris T. Chan, Ashley B. Irish, Gursharan K. Dogra, et al. Dyslipidaemia and cardiovascular disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 2007;196:823-834.
3. Robert S. Rosenson. Low HDL-C: a secondary target of dyslipidemia therapy. *The American Journal of Medicine* 2005;118:1067-1077.
4. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946-52.
5. Dam H. Historical introduction to cholesterol. In: Cook RP, editor. *Chemistry, Biochemistry and Pathology*. New York: Academic Press. 1938; 1-14.
6. De Fourcroy AF. De la substance feuilletée et cristalline contenue dans les calculs biliaires et de la nature des concrétions cystiques Aristaliseses. *Ann Chim* 1789;3:242-52.
7. Burchard H. Beitrage zur kenntnis des cholesterins. *Chem Zentralbl* 1890; 610.
8. Abell LL, Levy BB, Brodie BB, Kendall FE. A simplified method for the estimation of blood cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952;195:357-66.
9. Cooper GR, Smith SJ, Duncan IW, et al. Interlaboratory testing of the transferability of a candidate reference method for total cholesterol in serum. *Clin Chem* 1986;32:921-9.
10. Olson RE. Discovery of the lipoproteins, their role in fat transport and their significance as risk factors. *J Nutr* 1998; 128:439S-43S.
11. Fredrickson DS. Phenotyping: on reaching base camp (1950-1975). *Circulation* 1993;87(Suppl III):III-1-III-15.
12. Zak B. Cholesterol methodologies: a review. *Clin Chem* 1977; 23:1201-14.
13. MuttV. In: Frangsmyr Tore, Lindsten Jan, editors. *Nobel lectures physiology or medicine 1981-1990*. Singapore: World Scientific Pub Co; 1993.
14. Pickels EG. The ultracentrifuge: practical aspects of the ultracentrifugal analysis of proteins. *Chem Rev* 1942;30:341-55.
15. McFarlane AS. LXXIX: The ultracentrifugal protein sedimentation diagram of normal human, cow, and horse serum. *Biochem J* 1935;29:660-93.
16. Gofman JW, Lindgren FT, Elliott H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *J Biol Chem* 1949;179:973-9.
17. Lindgren FT, Elliott HA, Gofman JW. The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins, with applications to the study of atherosclerosis. *J Phys Chem* 1951; 55:80-93.
18. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:34-42.
19. Schreier L, Berg G, Brites F, López G, Sanguinetti S, Aisemberg L, et al. Diagnóstico bioquímico de las dislipemias en el adulto. *Acta Bioquím. Clín Latinoam* 2001; 35: 225-36.
20. Fredrickson DS, Altrocchi PH, Avioli LV, Goodman DS, Goodman HC. Tangier disease. *Ann Intern Med* 1961;55:1016-1031.
21. Wyngaarden JB. "Donald Sharp Fredrickson". In *Biographical Memoirs*. National Academy of Sciences 2006;87:164-179. ISBN 0-309-09579-4. Fulltext. Reprinted from *Proc Am Phil Soc* 2004;148(3):382-393.
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
23. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurements of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. *Clin Chem* 1995;41:1414-1420.
24. Bruns D. Citation classics in clinical chemistry. *Clin Chem* 1998;44:698-699.
25. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1971; 74:1-12.
26. Assmann G, Schulte H. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. En: Assmann G, ed. *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. MMV Medizin Verlag 1993: 21-67.
27. Robins SJ, Collins D; Wittes JT. "Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial", *JAMA* 2001 Mar 28;285(12):1585-91.
28. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al: Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland coronary prevention study group. (WOSCOPS). *N Engl JMed* 1995; 333: 1301-1307.
29. Jing Chen, Donghai Liu, Jingping Mo, Jiang He, Dongfeng Gu, Kristi Reynolds, Xigui Wu, Paul Muntner, Jianguo Zhao, and Paul K. Whelton for the INTERASIA Collaborative Group, Serum Total and Lipoprotein Cholesterol Levels and Awareness, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in China *Circulation* 2004;110:405-411.
30. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, et al. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation*. 2003;107:2185-2189.
31. Philippa M. Metabolic Syndrome: Definition, pathophysiology and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149:1597-1607.
32. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
33. Carlos A Aguilar-Salinas, MCRosalba Rojas, MC, Francisco J Gómez-Pérez, MC, Victoria Valles, M en C, Aurora Franco, Lic, Gustavo Olaiz, M en C, Roberto Tapia-Conyer, M en C, MPH, Jaime Sepúlveda, Dr en C, Juan A Rull, MC. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas Salud pública éx v.44 n.6 Cuernavaca nov. 2002 *Salud Publica Mex* 2002;44:546-553.
34. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Rios JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J Lipid Research* 2001;42:1298-1307.
35. Luti, YN, Sánchez-Adrianza DC, Scott-Pabon GA, Bermúdez-Pirela VJ, Cano-Ponce C, Mengual-Moreno EJ. Prevalencia de las diferentes alteraciones del perfil lipídico en la consulta de Factores de Riesgo Cardiovascular del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" en el periodo de Enero del 2006 a Enero de 2007. *Revista Latinoamericana de Hipertension*. En prensa.
36. J. Merino Sánchez y V.F. Gil Guillén. Hiperlipidemias. *Medicine* 2004, 9: 1512-1526.
37. American Heart Association, inc. vi. Management of Specific Dyslipidemias. *Circulation*. 2002;106:3329.
38. Heller-Rouassant Solange Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México. Dislipidemias en niños y adolescentes: diagnóstico y prevención. 2006; 63:
39. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnor-

- mal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:6919-23.
40. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Francisco Javier Gómez Pérez, Israel Lerman Garber, Cuauhtémoc Vázquez Chávez, Óscar Pérez Méndez, Carlos Posadas Romero. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002;12:7-41.
 41. Hopkins P, Heiss G, Ellison C, Province M, Pankow J, Eckfeldt J, Hunt S. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Circulation*. 2003;108:519-523.
 42. Valles V, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rojas R, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. Apolipoprotein B and AI distribution in the Mexican urban adults: Results of a Nation-Wide Survey. *Metabolism*. 2002; 51:218-24.
 43. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:587-91.
 44. Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986; 78:1410-4.
 45. Gordon BR, Stein E, Jones P, et al. Indications for low-density lipoprotein apheresis. *Am J Cardiol* 1994;74:1109-12.
 46. Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986; 78:1410-4.
 47. Margarita Zamora-Barrón, Carlos Alberto Aguilar-Salinas, Sergio Hernández-Jiménez, Francisco Javier Gómez-Pérez, Juan Antonio Rull-Rodrigo. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada. *Rev Endocrinol Nutr* 2004; 12: 46-50.
 48. Boomsma DI, Kempen HJM, Gevers Leuven JA, Havekes L, de Knijff P, Frants RR. Genetic analysis of sex and generation differences in plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels in adolescent twins and their parents. *Genet Epidemiol*. 1996; 13:49-60.
 49. Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlén G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med* 1993;328:1150-6.
 50. Humphries SE, Peacock R, Dunning A, Lane A, Green F, Hamsten A. Identification of genetic variation that determines levels of plasma triglycerides and hypercoagulability. *Clin Genet* 1994; 46:19-31.
 51. Austin MA, Horowitz H, Wijsman E, Krauss RM, Brunzell J. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992; 92:67-77.
 52. Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:551-67.
 53. Aguilar Carlos, Huertas Adriana, Tusié Maria Teresa, Gómez Francisco, Rull Juan. Hiperlipidemia familiar combinada: caracterización en población mexicana. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 10: 58-62
 54. Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995; p1953-80.
 55. Nancy J. Burnside, MD, Lauren Alberta, BA, Leslie Robinson-Bostom, et al. Type III Hiperlipoproteinemia with xanthomas and multiple myeloma. *American Academy of Dermatology* 2005; 53:s281-283.
 56. Weisgraber KH, Innerarity TL, Rall Jr SC, Mahley RW. Atherogenic lipoproteins resulting from genetic defects of apolipoproteins B and E. *Ann N Y Acad Sci* 1990;598:37.
 57. KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363-1379.
 58. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 1992;33:447-454.
 59. Thompson PD, Tsongalis GJ, Seip RL, et al. Apolipoprotein E genotype and changes in serum lipids and maximal oxygen uptake with exercise training. *Metabolism* 2004;53:193-202.
 60. Robert S. Rosenson. Low HDL-Colesterol: a secondary target of dyslipidemia therapy. *The American Journals of Medicine* 2005;118:1067-1077.
 61. Karathanasis SK, Ferris E, Haddad IA. DNA inversion within the apolipoproteins AI/CIII/AIV-encoding gene cluster of certain patients with premature atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 7198-7202.
 62. Ikwaki K, Matsunaga A, Han H, Watanabe H, Endo A, Tohyama J, Kuno M, Mogi J, Sugimoto K, Tada N, Sasaki J, Mochizuki S. A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2004;172: 39-45.
 63. Kane JP, Havel RJ. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, Vol. II, 8th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 2717-52.
 64. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992;258:999-1001.
 65. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr* 2000;20:663-97.
 66. Patrizia Tarugi, Maurizio Averna, Enza Di Leo, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: An ENID review. *Atherosclerosis* 2007; 195:19-27.