

DISLIPIDEMIAS: TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

DR CARLOS ZAVALA URZUA

Las dislipidemias son trastornos del metabolismo lipídico que se expresan por cambios cuantitativos y cualitativos de las lipoproteínas, determinados por alteraciones en la síntesis, degradación y composición de las mismas y que por su magnitud y persistencia causan enfermedad. Las más importantes son la aterosclerosis y la pancreatitis

Los trastornos son primarios de origen genético; pero el estilo de vida, como hábitos alimentarios, alcohol, consumo de tabaco y actividad física modifican los lípidos. Algunos estados patológicos y fármacos son causa de dislipidemias secundarias.

I Metabolismo de las lipoproteínas: Lípidos y Lipoproteínas plasmáticas.

Los principales lípidos del organismo son los triglicéridos (TG), el colesterol libre (CL), el colesterol esterificado (CE) y los fosfolípidos (FL). Los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo constituyen la reserva energética más importante. El colesterol forma parte de las membranas celulares, es el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares. Los fosfolípidos componen las membranas celulares y lipoproteínas y hacen más solubles a estas estructuras. Los lípidos son solubles en grasa y para circular en la sangre, que es un medio acuoso forman complejos lipoproteicos denominados lipoproteínas. Estas están constituidas por un núcleo central de triglicéridos y ésteres de colesterol (lípidos no polares), recubierto por una capa de proteínas, fosfolípidos y colesterol libre, ordenados de tal manera que la parte no polar queda hacia el interior de la partícula donde están los lípidos no polares y la parte polar hacia el exterior, dirigida al medio acuoso (Fig -1).

Las lipoproteínas constituyen un medio de transporte y reservorio circulante para los lípidos. El lugar de origen en el organismo, las diferentes densidades que permiten clasificarlas y la composición lipídica de los diferentes complejos lipídicos mayores se describen en:

Tabla – 1 (1) Composición y características de los complejos lipoproteicos mayores.

Lipoproteína	Origen	Densidad (g/ ml)	% Proteína	% TG	%PL	% CE	%CL
QM	Intestino	<0,95	1 - 2	85-88	8	3	1
VLDL	Hígado	0,95-1,006	7-10	50-55	18-20	12-15	8-10
IDL	VLDL	1,006- 1,019	10-12	25-30	25-27	32-35	8-10
LDL	VLDL	1,019- 1,063	20-22	10-15	20-28	37-48	8-10
HDL2	Intestino Hígado QM,VLDL	1,063- 1,125	33-35	5-15	32-43	20-30	5-10
HDL3	Intestino Hígado QM,VLDL	1,125- 1,21	55-57	3-13	26-46	15-30	2-6

QM= quilomicrón VLDL= very low density lipoprotein IDL = intermediate density lipoprotein LDL = low density lipoprotein HDL = high density lipoprotein

Apolipoproteínas: Son proteínas específicas que componen las lipoproteínas y tienen diversos comportamientos o funciones:

- Componentes estructurales para unir los lípidos en las lipoproteínas.(apo–AI, apo-AII, apo - B48 y apo-B100)
- Ligandos para unir las lipoproteínas a sus receptores.(apo–AI, apo- B100 y apo–E)
- Inhibidores en las interacciones con el receptor de lipoproteínas.(apo–C I y apo CIII)
- Moduladores de la actividad enzimática en el metabolismo lipoproteico (familias apo A-I,A-II, y apo C-I,C-II)
- **Cofactores para el transporte de lípidos entre las lipoproteínas. (apo – A IV) (2)**

ALGUNAS SUBCLASES DE LIPOPROTEÍNAS Y LIPOPROTEÍNAS MODIFICADAS CON RIESGO ATEROGÉNICO

LDL subclase fenotipo B: Las LDL son un grupo heterogéneo de lipoproteínas (3). Una clase de las LDL son las pequeñas y densas o fenotipo B asociadas a mayor riesgo coronario (4). Están vinculadas a hipertrigliceridemia, HDL bajo y apo A I disminuido y acompañan al síndrome de resistencia insulínica (5). Los estudios in vitro comprueban una mayor susceptibilidad para la oxidación. Está demostrado que las modificaciones oxidativas aumentan la formación de células espumosas, que son la base para la formación de la estría lipóidica, inicio de la placa de ateroma (6).

Lipoproteína (a): Es una partícula compuesta por LDL con apo B100 incluida y la proteína apo (a) unida a la apo B por un puente disulfuro. Es de mayor tamaño que la LDL, pero más densa. La apo (a) está relacionada estructuralmente con el plasminógeno. La elevación de los niveles sanguíneos de esta lipoproteína se asocia a riesgo coronario y la modificación de los niveles sanguíneos en la población obedece a determinantes genéticos según lo demuestra Rosengren y colaboradores (7)

LDL oxidadas: Existe controversia sobre la oxidación in vivo de las lipoproteínas. (8) Las LDL extraídas de las lesiones ateromatosas tienen las mismas características que las LDL oxidadas in vitro (9). La oxidación completa de las LDL contribuiría a formar células espumosas. Algunos investigadores han observado alteraciones oxidativas iniciales en LDL circulantes en el plasma. Se ha detectado la presencia de autoanticuerpos contra epitopes de LDL oxidadas en la rata, conejo y en humanos con lesiones ateroscleróticas en progresión (10) Las LDL oxidadas iniciarían la respuesta inflamatoria del proceso aterogénico. Las LDL de sujetos que han tenido cardiopatía coronaria, diabéticos, fumadores o que presentan patrón B predominante son más susceptibles de peroxidación (11).

Glicación de lipoproteínas: La hiperglicemia produce directamente, sin mediar enzimas, glicación, que es la unión de glucosa con aminoácidos, reacción química que afecta también a las apolipoproteínas. Las lipoproteínas glicadas son funcionalmente anormales, así las LDL glicadas tienen menor afinidad por el receptor y se oxidan con mayor facilidad, siendo más aterogénicas. (12)

Receptores para lipoproteínas: El receptor para LDL, permite incorporar colesterol al hepatocito regulando los niveles intra y extracelulares de este lípido. Está determinado

genéticamente, sin embargo factores hormonales y bioquímicos regulan su expresión y la afinidad al ligando. La ausencia absoluta o parcial del receptor fue descrita por Goldstein y Brown en la hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota.

- Estudios de bioquímica y genética molecular han identificado otros miembros de la superfamilia de receptores LDL: La proteína relacionada al receptor de LDL (**LRP**), llamado también receptor alfa 2 – Microglobulina, es un multiligando para proteínas que contienen apo-E como remanentes de quilomicrones, LPL y otras moléculas.
- Hay también receptores para lipoproteínas nativas y modificadas como por ejemplo para las LDL oxidadas en las células que almacenan desechos :("scavenger cells").
- Se han descrito también receptores para lipoproteínas ricas en triglicéridos y Lp (a).(13)

Metabolismo de las lipoproteínas. Existen tres vías para el transporte de las lipoproteínas en el organismo:

a) Vía exógena : Transporta los lípidos de la dieta desde el intestino a sus diferentes destinos metabólicos en diversos tejidos. Los triglicéridos, colesterol y fosfolípidos que provienen del intestino son ensamblados en los quilomicrones (QM) que contienen la apo – B 48 sintetizada en el intestino; esta es una apoproteína B más corta que la B100 de origen hepático . Los QM además contienen apo A-I, A-II y A-IV y son vertidos desde el intestino a la linfa para alcanzar luego el torrente sanguíneo. En la circulación son hidrolizados por el sistema de la lipasa lipoproteica (LPL) del endotelio vascular. Los QM a medida que circulan van perdiendo TG y van haciéndose más pequeños y densos, enriqueciéndose más en colesterol, transformándose en remanentes de QM. Adquieren a su vez desde las HDL apo CII que es el activador de la LPL y apo E que es imprescindible para la unión a receptores hepáticos que no reconocen a la apo B48 al no contener la región para ser reconocida por el receptor. Estas partículas son retiradas de la circulación por el hígado utilizando los receptores para LDL y en menor proporción por un sistema de receptores distinto denominados LRP-1 (LDL receptor-related protein) el que actúa en conjunto con el proteoglicano de superficie celular (PG). Casi todos los TG que son transportados por los QM son utilizados en los tejidos extrahepáticos, mientras que casi todo el colesterol es entregado al hígado. Una pequeña proporción de los remanentes de QM son extraídos por tejidos periféricos.(Fig.2)

b) Vía endógena : Es un sistema mediado por apo B 100 de síntesis hepática que forma parte de la estructura de las VLDL, IDL y LDL. Esta vía se inicia en el hígado donde primero se ensamblan y luego se secretan las lipoproteínas de muy baja densidad(VLDL). La síntesis hepática de estas lipoproteínas aumenta con la ingestión de grasa e hidratos de carbono. Las VLDL transportan triglicéridos hacia los tejidos periféricos (tejido adiposo y músculo), y colesterol hacia las suprarrenales y membranas plasmáticas. El colesterol es transportado en las VLDL como colesterol esterificado y colesterol libre. Las VLDLs provenientes del hígado al entrar en la circulación intercambian con las HDL apo C-I, apo C-II activador de la LPL, apo C-III inhibidor de la LPL y apo E que modula la unión de las VLDL con receptores en la superficie celular. En la circulación las VLDL s son hidrolizadas por la LPL en la superficie endotelial de diversos tejidos, perdiendo triglicéridos y se convierten en partículas más pequeñas denominadas remanentes. Una proporción de ellas es captada por el hígado, otros tejidos y el resto entra en la llamada cascada lipolítica de las lipoproteínas VLDL- IDL – LDL en el compartimento plasmático,

todas estas lipoproteínas comparten la presencia de apo B100 en su estructura, ligando para el receptor de apo B/E hepático. La LPL y LH dan cuenta del núcleo cargado de TG de estas partículas remanentes, que se transforman en IDL, al quedar cargadas con apo B100 y apo E. El receptor hepático que reconoce a las IDL es el receptor para LDL, llamado también receptor apo B / apo E. La apo – E cumple un rol modulador para la unión de las lipoproteínas que la transportan con el receptor apo B/apoE. La presencia de apo E es muy importante para el reconocimiento de la partícula IDL por el receptor hepático para apo B/apo E que permite incorporarla en el hígado y proseguir el metabolismo. Las ratas transgénicas, con ausencia de genes funcionales para codificar la apo E, no pueden metabolizar estas partículas al no ser reconocidas por el receptor hepático y no ser internalizadas al interior del hepatocito y por consiguiente se acumulan en el plasma. Una proporción de IDL en el plasma sigue perdiendo triglicéridos y toman el curso hacia LDL las que a su vez, son aclaradas por el sistema de receptores hepáticos para LDL en su mayor parte y las otras son procesadas por otros pasos en los cuales incluso no median receptores. Las LDL constituyen los principales transportadores del colesterol plasmático hacia los tejidos. Sin embargo el 75% de la captación de las LDL ocurre en el hígado, el resto en las suprarrenales y tejido adiposo. Para que el proceso se realice es esencial la presencia de apo B 100 y de receptores para su reconocimiento. Una vez en el interior de la célula la partícula es desarmada en sus componentes proteicos y lipídicos, el colesterol libre en exceso, es reesterificado por acil-CoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) para el almacenamiento intracelular.(Fig.3)

c) Vía para el transporte del colesterol desde la periferia al hígado (vía reversa). Es un sistema mediado por apo AI, contenido en las HDL, utilizado en el transporte del colesterol desde la periferie hacia el hígado. Este sistema está interconectado con la vía exógena y endógena del transporte de lípidos. Sirve de reservorio circulante para apoproteínas : apo C-I, apo C-II y apo E. Las partículas HDL derivan de precursores complejos aportados por el hígado e intestino. La vía se inicia cuando las HDL nacientes, provenientes del hígado o intestino delgado incorporan CL desde las membranas celulares. En este proceso la lecitina -colesterol - acil – transferasa (LCAT) esterifica el CL con ácidos grasos provenientes de la posición C- 2 de la lecitina que son transferidos al C-3-OH del colesterol libre. Al incorporar colesterol la partícula HDL se transforma de discoidal en esférica HDL2 y luego en HDL3 y vuelve nuevamente al hígado donde es incorporada mediando receptores específicos para apo A-I. Los macrófagos también vía receptores incorporan a las HDL y estas captan colesterol y apo E en el interior de ellos. La presencia de apoE en las HDL facilita posteriormente la captación por los receptores hepáticos y su catabolismo. La función principal de las HDL s es el intercambio de colesterol libre y su esterificación. Las HDL al captar el colesterol de las membranas celulares, reducen el colesterol almacenado dentro de las células al momento que este se desplaza para reemplazar el colesterol retirado de las membranas . El CE de las HDL a su vez puede ser transferido a las LDL y VLDL mediante la acción de la enzima asociada, denominada proteína de transferencia para ésteres de colesterol(CETP) La ventaja de este paso es permitir mediante un doble mecanismo de receptores para LDL y HDL devolver colesterol al hígado. Esta vía de transporte retrógrado de colesterol es un mecanismo importante en la prevención de la aterosclerosis.(Fig.4) (14,15)

FACTORES NO GENÉTICOS QUE REGULAN LAS CONCENTRACIONES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS (2)

- **Dieta**

La grasa aportada por los alimentos modula el nivel de las lipoproteínas sanguíneas. El impacto que tienen las distintas grasas en la lipemia y sus consecuencias ha sido materia de análisis y controversia en los últimos años. Las modificaciones más importantes están determinadas por la composición de los ácidos grasos (saturados, monoinsaturados y poliinsaturados) y por el colesterol de la dieta. El 40 a 60 % del colesterol proveniente de los alimentos se absorbe en el intestino. En promedio 25 mg de colesterol aportado por los alimentos suben 1 mg el colesterol sanguíneo. Hay evidencias que el colesterol de los alimentos es transferido a distintas clases de lipoproteínas, principalmente a las LDL contribuyendo a elevar el colesterol total. Se ha observado que no todos los individuos responden del mismo modo a una sobrecarga o restricción de colesterol. Hay respondedores y no respondedores. Lo más probable es que la manera diferente de responder este condicionada genéticamente.

De acuerdo a los estudios realizados, los ácidos grasos saturados, que se consumen en los alimentos, aumentan el colesterol total y el LDL y disminuyen el aclaramiento de este último. Las grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas tendrían un efecto opuesto y se consideran beneficiosas. La recomendación es aportar un 30% de las calorías de la dieta como grasa y de estas no más del 10% como grasa saturada y en relación al colesterol su consumo no debería superar los 300 mg/día. El efecto de los hidratos de carbono, proteínas y la fibra es variable y de menor importancia que el de las grasas. El alcohol eleva los triglicéridos, HDL y disminuye LDL. El exceso de calorías aumenta la producción hepática de VLDL, cabe recordar que el alcohol es una fuente de aporte calórico y que en algunas personas puede ser importante. (2,16,18,17,19)

- **Estilo de vida, hábitos, estado nutritivo y otras condiciones.**

El tabaco, el estrés psicológico y la actividad física, afectan las lipoproteínas; sin embargo la importancia relativa de estos factores se desconoce. Los efectos nocivos del tabaco y los beneficios de la actividad física programada están demostrados. Del mismo modo la edad, el sexo, la menopausia no substituida y la obesidad de tipo visceral o central, afectan el metabolismo de los lípidos y deben ser considerados al diagnóstico y al decidir una intervención terapéutica.(2,20)

- **Factores hormonales que regulan lípidos.**

La insulina, la hormona tiroidea y el cortisol participan activando algunos pasos del catabolismo de las lipoproteínas. La síntesis de LPL es regulada por insulina, lo mismo que la interacción de LDL y su receptor. No es infrecuente en la diabetes descompensada encontrar hipertrigliceridemia que puede llegar a ser severa. La hormona tiroidea regula la unión de LDL con el receptor y también la actividad de la LPL, la deficiencia por lo tanto se puede asociar a hipercolesterolemia y en algunos casos a hipertrigliceridemia e hiperquilomicronemia. El exceso de esteroides eleva triglicéridos y HDL, al igual que los estrógenos. Los anabólicos como oximetolona, estanozolol y enantato de testosterona reducen los niveles de HDL y la oximetolona puede elevar dramáticamente los triglicéridos.(1,2,21)

FACTORES GENÉTICOS QUE REGULAN LAS CONCENTRACIONES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS (2)

• Genes

La variabilidad de respuesta observada en los lípidos y lipoproteínas frente a cambios de alimentación, actividad física y del estado nutritivo estaría determinada genéticamente. Existen polimorfismos muy variados en los genes que codifican las proteínas que participan en la regulación del metabolismo lipídico. Las variantes genéticas más estudiadas están ubicadas en los genes de apo E y apo B. Las isoformas E4 se asocian a niveles más altos de colesterol total y LDL y las E2 más bajos. Las E4 muestran mayor respuesta a las modificaciones de la dieta. Hay muchas variantes asociadas con genes que codifican distintos receptores y enzimas como LPL, LH, CETP y proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP) . Junto a los polimorfismos están las mutaciones como la que afecta al gene del receptor LDL que causa la hipercolesterolemia familiar, también hay por defecto de apo B – 100 que altera la unión al receptor y se conoce como el defecto familiar de apo B – 100. Hay otros defectos genéticos no reconocidos como los que causan la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia familiar combinada. En el último tiempo se están utilizando diferentes estrategias para analizar genes candidatos y la forma de herencia.(1-3-22)

SIGNIFICADO CLÍNICO DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS.

• Hiperlipoproteinemias Primarias.

En la Tabla – 2 que mostramos a continuación agrupamos las distintas hiperlipoproteinemias primarias de acuerdo al lípido predominante, se describe el defecto determinante y se comentan algunos aspectos patogénicos y clínicos relevantes.

Tabla–2. Significado clínico del metabolismo de las lipoproteínas
Hiperlipoproteinemias Primarias(1-23-24)

Trastorno	Defecto	Comentario
Hipercolesterolemia aislada		
Hipercolesterolemia familiar II a	4 clases de defectos del receptor para LDL	Catabolismo de LDL disminuido, aumento LDL y colesterol total. Riesgo coronario elevado, xantomas.
Hipercolesterolemia poligénica	Diversos defectos genéticos desconocidos	Riesgo coronario
Defecto familiar de apo B - 100	Apo B - 100	Riesgo coronario ,Xantomas
Hiperglicemia familiar combinada	Desconocido	Riesgo coronario
Hipertrigliceridemia aislada		
Tipo I a)	deficiencia de LPL	Catabolismo lento de QM

Hiperquilomicronemia	b) producción anormal de LPL c) deficiencia de apo CII	Riesgo de pancreatitis y xantomas eruptivos
Tipo IV Hipertrigliceridemia	Producción de VLDL aumentada, intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia Defecto genético desconocido	Diabetes 2, obesidad, alcoholismo, hormonas progestacionales y el colesterol puede estar aumentado Riesgo cardiovascular
Hiperlipidemia familiar combinada	Defecto genético desconocido	Riesgo coronario
Hiperlipidemias mixtas		
Tipo III Disbetalipoproteinemia	Anormalidades de apo E que alteran el catabolismo de remanentes, tienen apo E 2 que interactúa mal con el receptor hepático	Aterosclerosis prematura periférica y coronaria, xantomas palmares
Hiperlipidemia familiar combinada	LDL y VLDL elevado con HDL bajo. Origen desconocido	Riesgo coronario
Tipo V Hiperquilomicronemia e hipertrigliceridemia	QM y VLDL elevados por causa desconocida	Riesgo de pancreatitis LDL y HDL bajo

Dislipemias secundarias

Existen variados factores que pueden desencadenar una dislipidemia o agravar una existente. En la Tabla – 3 señalamos los principales factores causales de dislipidemia secundaria y su relación con el aumento de colesterol, triglicéridos endógenos y quilomicrones y la disminución de HDL.

Tabla – 3. Dislipidemias secundarias.

Factor Causal	Colesterol (+)	Triglicéridos (+)	Quilomicrones (+)	HDL (-)
Dieta	Grasa saturada, colesterol	Alcohol, calorías (grasa saturada e hidratos decarbono)	Alcohol, calorías (grasa saturada e hidratos de carbono)	Hipograsa
Fármacos	Diuréticos, corticoides, ciclosporina, Retinoides, Tiazolidinodiona	Diuréticos, betabloqueadores, Retinoides, corticoides, estrógenos, anabólicos	Corticoides, estrógenos,	Anabólicos, progestágenos,
Enfermedades	S.nefrótico, insuf.renal, anorexia nervosa, colestasia,	Insuf.renal cr.+ diálisis, pancreatitis, quemado,	Pancreatitis, lupus, linfoma	Insuf. renal, diálisis,

	porfiria, trasplantes.	trasplantes.		
Metabolismo	Hipotiroidismo, embarazo, diabetes, corticoides.	Hipotiroidismo, embarazo.	Diabetes, hipotiroidismo	Obesidad, diabetes 2

III IMPORTANCIA DE LAS DISLIPIDEMIAS

Se ha demostrado que el colesterol es un factor de riesgo independiente de cardiopatía coronaria. Del mismo modo es reconocido el riesgo de pancreatitis en la hiperquilomicronemia.

III CLASIFICACION

La clasificación inicial propuesta por Fredrickson y modificada más tarde por expertos de la OMS establece 6 tipos distintos (Tabla 1) basada en el fenotipo lipoproteico encontrado

Tabla 1

Fenotipo	Lipoproteína	Colesterol	Triglicéridos	Complicación	Frecuencia
I	Quilomicrón	N o A	A +++++	Pancreatitis	<1%
Iia	LDL	A+++	N	ATE +++	10%
Iib	LDL+VLDL	A++	A++	ATE +++	45%
III	IDL	A+++	A+++	ATE +++	<1%
IV	VLDL	N o A	A+++	ATE +	45%
V	QM + VLDL	+++	++++	Pancreatitis/A TE	<1%

Según la causa pueden ser: **primarias** (genéticas o familiares) y **secundarias** cuando se presentan asociadas a otras enfermedades o agentes (alimentarios o farmacológicos)

Otra manera de agruparlas es por trastornos **cuantitativos** o **cualitativos** de las lipoproteínas afectadas.

La forma más difundida de agruparlas es de acuerdo al lípido predominante, ofrece ventajas por su simplicidad, abarca las formas primarias y secundarias y sirve para orientar la estrategia terapéutica:

Tabla 2

Lípido alterado	Entidad
Hipercolesterolemia aislada (IIa)	Hipercolesterolemia familiar por deficiencia de receptores para LDL
	Hipercolesterolemia por defecto de apo-B familiar
	Hipercolesterolemia poligénica
	Hiperlipemia familiar combinada
Hipertrigliceridemia aislada (I, IV y V)	Hiperquilomicronemia familiar por deficiencia de lipasa lipoproteica (LLP)

	Hiperquilomicronemia por deficiencia de Apo C II
	Hipertrigliceridemia familiar
	Hiperlipemia familiar combinada
Hiperlipemias mixtas (IIb, III y V)	Hiperlipemia familiar combinada
	Disbetalipoproteinemia familiar
	Hipertrigliceridemia familiar mixta

En la Tabla 2 aparecen los trastornos primarios, pero los secundarios pueden experimentar elevaciones de fracciones lipídicas aisladas o mixtas que serán descritas al tratar las dislipidemias secundarias.

IV CUADRO CLINICO: DISLIPIDEMIAS PRIMARIAS

Las dislipidemias primarias comprenden un grupo de enfermedades genéticas de carácter familiar. Una manera simple de agruparlas para su descripción es como lo hicimos en la **Tabla 2:**

1) formas predominantemente hipercolesterolémicas, 2) hipertrigliceridémicas o 3) mixtas. Describiremos los aspectos clínicos más relevantes para el diagnóstico.

A-FENOTIPO HIPERCOLESTEROLEMICO

El grupo de hipercolesterolemias primarias que cursan con elevación exclusiva del colesterol plasmático (colesterol LDL) fenotipo II a comprende:

- 1) Hipercolesterolemia Familiar (HF), el
- 2) Defecto familiar de apo B- 100 (DFB)
- 3) hipercolesterolemia poligénica (HCP).

1.-HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR POR DEFECTO DE RECEPTORES PARA LDL.(HF)

Herencia: Es una enfermedad genética autosómica dominante por mutación del gen que codifica la glicoproteína de la membrana del receptor para LDL. El aclaramiento plasmático y el catabolismo del colesterol LDL están disminuidos acumulándose en el plasma 1.

Prevalencia: en la población general el síndrome de homocigoto ocurre en 1 por millón de habitantes y el de heterocigoto en 1 por 500 2,3.

Síntomas y signos en el Síndrome homocigoto: Las concentraciones de colesterol suelen estar muy elevadas, generalmente sobre 600 mg/dl y la media es de 6 a 8 veces lo observado en la población general. Los triglicéridos no exceden los 250 mg/dl. Las LDL son de composición normal. La hipercolesterolemia puede aparecer al nacer 2.

- **Manifestaciones cardiovasculares:** Las manifestaciones cardiovasculares pueden ocurrir a los 18 meses de vida. La muerte por infarto de miocardio ocurre en las primeras dos décadas de la vida. El sexo no retarda la enfermedad.

Los depósitos de colesterol LDL en las arterias dan lugar a cardiopatía coronaria prematura: angina, infarto y muerte súbita. La ateromatosis se observa también en la aorta torácica y abdominal y en las arterias pulmonares mayores. Los depósitos en otros territorios vasculares (cerebro, extremidades inferiores) son menos frecuentes. Los xantomas en la

válvula aórtica se acompañan de estenosis aórtica similar a la de otras etiologías (reumática o degenerativa cálcica) y es frecuente en los homocigotos. Las placas xantomatosas en el endocardio y en la válvula mitral dan estenosis y regurgitación. La asociación a compromiso articular y VHS elevada se confunde con la enfermedad reumática 2, 4.

- **Otras manifestaciones:** Los depósitos de ésteres de colesterol intra y extracelulares dan en la piel (xantomas planos, tuberosos), en tendones (xantomas tendíneos), en párpados (xantelasmas) y en el borde del iris (arco corneal o senil). Dependen de la gravedad y antigüedad del trastorno. Los xantomas tendíneos del tendón de Aquiles y tendones extensores de la mano son los más frecuentes (Fig 1 y 2)

Los hay en la tuberosidad de la tibia y en los codos, (Fig. 3 y 4) con aspecto de tumor.

Los xantomas cutáneos planos aparecen en los muslos, nalgas y otros sitios como el dorso, cuello y manos, entre el primero y el segundo dedo. Son placas solevantadas de bordes sinuosos y de color amarillo anaranjado (Fig. 5 y 6).

Los xantelasmas o xantomas de los párpados y el arco corneal o senil prematuro son comunes; pero no son específicos de HF, individuos con colesterol normal los presentan 2.

Síndrome Heterocigoto: En los heterocigotos existe un 50% de expresión de receptores funcionantes y los síntomas y signos son más atenuados que en los homocigotos. Como en los anteriores las lipoproteínas son de composición normal. El colesterol LDL se eleva de 2 a 3 veces en relación a los sujetos normales. Son habituales cifras de 250 a 600 mg/dl. Los síntomas y signos se relacionan con la edad.

- **Manifestaciones cardiovasculares:** En Estados Unidos y Europa el 5% de los infartos del miocardio en menores de 60 años son en heterocigotos de HF. Las manifestaciones cardíacas aparecen en los hombres alrededor de los 43 años y una década más tarde en las mujeres. En menores de 40 años las posibilidades de tener un infarto al miocardio oscilan entre el 5 y 16 % y a los 60 años las expectativas aumentan alrededor de un 50%. La frecuencia de la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad vascular periférica es menor que en la dislipidemia tipo III.
- **Otras manifestaciones:** Aparecen más tardíamente que en los homocigotos. No tienen xantomas planos.

2.- HIPERCOLESTEROLEMIA POR DEFECTO DE APO B - 100. (DFB)

En esta enfermedad las partículas LDL son retiradas lentamente del plasma por la afinidad reducida con el receptor y los niveles plasmáticos se mantienen elevados. La forma más frecuente es la mutación de un nucleótido que se produce por la sustitución de glutamina por arginina en la posición 3500 de la apo B-100.

- **Herencia:** es autosómica y dominante.
- **Prevalencia:** es incierta, pero puede llegar a ser de 1 por 600 habitantes.
- **Síntomas y signos.**
- **Manifestaciones cardiovasculares:** Semejante a los heterocigotos de HF en las cifras de colesterol sanguíneo y se complica de cardiopatía isquémica aterosclerótica.
- **Otras manifestaciones:** Las personas afectadas pueden presentar xantomas tendíneos y arco senil prematuro. Son por lo tanto clínicamente indistinguibles de la HF. Se describe que tendrían mejor respuesta a la dieta 6, 7.

3.- HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA (HCP).

En este trastorno los factores que dan lugar al fenotipo II a son múltiples : LDL heterogéneas con alteración en la unión al receptor, trastornos en la absorción intestinal de colesterol, en la síntesis de ácidos biliares, en la síntesis y degradación del colesterol LDL y finalmente factores ambientales.

- **Herencia:** No se ha establecido claramente un defecto genético.
- **Prevalencia:** Da cuenta del 80% de las hipercolesterolemias primarias exclusivas, siendo la más frecuente de las hipercolesterolemias. A diferencia de las anteriores sólo un 10% de los familiares de primer grado la expresa.
- **Síntomas y Signos:** La enfermedad comienza alrededor de los 20 años . Sólo un 10% de los familiares de primer grado tiene hipercolesterolemia
- **Manifestaciones cardiovasculares:** Tiene riesgo cardiovascular elevado.
- **Otras manifestaciones:** No presenta arco senil ni xantomas 8.

B-FENOTIPO MIXTO

1.-HIPERLIPIDEMIA TIPO III (Disbetalipoproteinemia, Enfermedad de los remanentes, de la Beta ancha, Xantoma tuberoso (9).

Descrita inicialmente como xantoma tuberoso por las lesiones xantomatosas de las manos, luego como fenotipo III en la clasificación de Fredrickson , por la movilidad electroforética como enfermedad de la beta ancha ya que los remanentes acumulados de quilomicrones y VLDL (beta VLDL) se depositan junto a la banda beta en la electroforesis. Las concentraciones de colesterol y triglicéridos están proporcionalmente elevadas en el plasma. La relación Colesterol-VLDL/ Triglicéridos es mayor de 0,3.

Se produce por acumulación de partículas remanentes o residuales de quilomicrones y VLDL (beta VLDL) . La apo E es esencial para la unión de remanentes al receptor hepático de quilomicrones (LRP o proteína relacionada con LDL) y al receptor de LDL. La partícula beta- VLDL contribuye a la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos más que ninguna otra lipoproteína. Las placas de ateroma son ricas en estas células.

- **Herencia:** El defecto genético es una mutación de la apoproteína E (apo E). Puede ser autosómica dominante (Mutación: Arginina 142 por Cisteína) o recesiva (Mutación: Arginina 158 por Cisteína), estas últimas requieren para su expresión de la presencia de otros factores sean genéticos, comorbilidades o ambientales.
- **Prevalencia:** La forma más frecuente es por el genotipo E2/E2, en 1% de la población. De los homocigotos sólo el 2% la manifiesta. Debe existir para la expresión un factor de interacción asociado, sea genético o ambiental (diabetes, hipotiroidismo, obesidad, alcoholismo, deficiencia estrogénica etc.). Es más frecuente en los hombres adultos. En las mujeres aparece después de la menopausia.
- **Síntomas y signos:**
- **Manifestaciones cardiovasculares:** Aparecen en el hombre alrededor de los 40 años y en la mujer después de la menopausia. La aterosclerosis es más generalizada, extensa, prematura y grave. El compromiso cardíaco es tan frecuente como el de las arterias periféricas. La claudicación intermitente y angina de pecho se dan simultáneamente en 1/3 de los pacientes. La claudicación intermitente es propia de la hiperlipoproteinemia

tipo III. La enfermedad cerebrovascular ocurre en 5%. La presencia de dislipidemia y enfermedad vascular periférica orienta al tipo III.

- **Otras manifestaciones:** En 2/3 de los casos hay xantomas palmares (xanthochromia striata palmaris) que son característicos de esta enfermedad y 2/3 . Los xantomas tuberosos están en los codos junto a otras lesiones satélites rodeadas de un área eritematosa en la base denominados xantomas tuboeruptivos. Hay xantomas ubicados en la tuberosidad de la tibia. Los xantelasma y el arco corneal son menos frecuentes. La hiperuricemia y la intolerancia a la glucosa se da en la mitad de los casos. El hipotiroidismo intensifica el cuadro clínico y el hipertiroidismo lo atenúa 10.

2.- HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA. (FENOTIPO MIXTO Y VARIABLE)

Las personas afectadas muestran tres fenotipos diferentes de dislipidemia: II a (Hipercolesterolemia), IV (Hipertrigliceridemia) y dislipidemia II b (Hiperlipidemia mixta). El fenotipo del caso índice y el de sus familiares es susceptible de cambiar con el tiempo en relación a la dieta, ejercicio, alcohol y fármacos. Se asocia con frecuencia a una disminución en la concentración de las HDL, aumento de la concentración de apo B-100 y LDL pequeña y densa, fácilmente oxidable y aterogénica .

Extremadamente compleja y heterogénea en su expresión clínica se acompaña de hiperinsulinismo, diabetes e hipertensión arterial. No tiene un marcador metabólico ni clínico específico, el fenotipo es variable y el diagnóstico se apoya en el perfil lipídico y en el estudio familiar 11.

- **Herencia:** La genética es compleja y la transmisión aun no han sido definida.
- **Prevalencia:** Afecta al 1% de la población. Ocurre en el 10 a 20% de las cardiopatías isquémicas y es una de las causas hereditarias más frecuentes de enfermedad coronaria prematura. La prevalencia de los distintos fenotipos es de 1/3 . Los familiares de primer grado sólo la mitad la expresa 12.
- **Síntomas y signos:**
- **Manifestaciones cardiovasculares:** La aterosclerosis coronaria aparece alrededor de los 40 años en el hombre y después de la menopausia en la mujer y no presentan aterosclerosis en otros territorios.
- **Otras Manifestaciones :** Son llamativas la obesidad visceral, diabetes, hipertensión arterial y gota. Generalmente no presentan arco senil, xantelasma ni xantomas 13.

C-FENOTIPO HIPERTRIGLICERIDEMICO.

La elevación anormal de triglicéridos que acompaña al síndrome de hiperquilomicronemia tiene causas muy variadas 14,15. Los triglicéridos séricos se modifican por factores ambientales: alimentación, alcohol, fármacos, por hormonas como corticoides y estrógenos y por enfermedades asociadas como obesidad, diabetes, nefropatía e hipotiroidismo.

1.- HIPERQUILOMICRONEMIA FAMILIAR POR DEFECTO DE LIPOPROTEINLIPASA.

Es característica la hiperquilomicronemia inducida por grasa exógena 16,17.

- **Herencia:** Se describen más de 50 mutaciones en el gen de la lipasa lipoproteica ubicado en el cromosoma 8. La transmisión autosómica recesiva, la expresan los homocigotos y los heterocigotos si tienen factores ambientales que gatillen su aparición.

- **Prevalencia:** La forma homocigota es muy rara 1 caso en un millón de habitantes. La heterocigota en cambio puede afectar a 1 de 500 individuos de la población.
- **Síntomas y signos.** Comienza en la primera infancia. La hipertrigliceridemia severa de ayuno y la hiperquilomicronemia masiva postprandial causan los síntomas y signos cuando se acumulan en los órganos. Lo más destacado es la crisis de dolor abdominal agudo y recurrente con o sin pancreatitis asociada, desencadenados por la ingestión de comida grasa. Los episodios de pancreatitis recurrente causan la morbimortalidad por necrosis pancreática que puede ir seguida de insuficiencia del órgano y en algunos casos provocar la muerte. El hígado aumenta de tamaño y las transaminasas se elevan. El bazo también está aumentado y nos encontramos ante una hepatoesplenomegalia metabólica por infiltración de grasa por fagocitosis de los quilomicrones por los macrófagos.. En la médula ósea se observa el mismo fenómeno. En la piel los depósitos provocan xantomas eruptivos amarillentos localizados en nalgas, y superficies extensoras de las extremidades.(Fig.7 y 8)

En el fondo de ojo los vasos sanguíneos adquieren una coloración pálida rosado blanquecina, denominada lipemia retinalis secundaria al exceso de quilomicrones transportados en la sangre, generalmente cuando suben sobre 4000 mg/dl. La visión no se afecta y los cambios regresan al disminuir la lipemia. Los pacientes con hiperquilomicronemia en forma ocasional cursan con desórdenes neuropsiquiátricos como depresión, demencia y pérdida de memoria 18. Algunos manifiestan disnea y a diferencia de las otras dislipidemias familiares sólo excepcionalmente muestran manifestaciones de aterosclerosis prematura.

2.- HIPERQUILOMICRONEMIA FAMILIAR POR DEFECTO DE APO C - II.

La apo C II es una glicoproteína de 79 aminoácidos que actúa como cofactor de la LPL y está presente en los quilomicrones, VLDL y HDL. El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 19. La deficiencia del cofactor desencadena una alteración funcional de la LPL.14

- **Herencia:** Se transmite como un carácter autosómico recesivo
- **Prevalencia:** Es menos frecuente que la deficiencia de LPL y es menor de 1 por 1000000 de habitantes.

Síntomas y Signos. Las manifestaciones clínicas son similares a la deficiencia de LPL. Los homocigotos presentan un cuadro clínico más leve y tardío que la deficiencia de LPL. La hipertrigliceridemia mejora luego de transfundir plasma normal y sirve además de la electroforesis para hacer el diagnóstico.

3.- HIPERQUILOMICRONEMIA FAMILIAR POR INHIBIDOR DE LA LIPOPROTEIN LIPASA.

La presentación clínica obedece a un inhibidor de la LPL que circula en el plasma cuya naturaleza es desconocida 14,19. La actividad lipolítica plasmática postheparina no existe y la LPL es normal en el tejido adiposo.

- **Herencia:** Es autosómica y dominante 19.
- **Prevalencia:** Muy poco frecuente.
- **Síntomas y Signos.** Clínicamente se parece a las hiperquilomicronemias descritas. Se encuentra en enfermedades autoinmunes como lupus, trombocitopenia, anemia autoinmune e hipotiridismo.

4.- HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

El aumento de triglicéridos endógenos es más frecuente que en las formas anteriores. Fenotípicamente se expresa por: fenotipos IV (Triglicéridos endógenos o VLDL) o V (Triglicéridos endógenos o VLDL y exógenos o Quilomicrones) fenotipo mixto¹⁹.

- **Herencia:** Se transmite como un carácter autosómico y dominante, con penetración variable.
- **Prevalencia:** Alcanza al 0,5 - 1 %, mucho más frecuente que las anteriores. ¹¹
- **Síntomas y Signos:** Aparece en la segunda década de la vida. Las manifestaciones clínicas dependen de la magnitud de la hipertrigliceridemia. Si es severa de 1000 mg/dl o superior existen quilomicrones y las manifestaciones son como las de la hiperquilomicronemia. Con cifras menores, vecinas a 500 mg/ dl existe asociación con hiperinsulinismo y las complicaciones son intolerancia a la glucosa, diabetes, obesidad, hipertensión y gota.

Dado que las LDL son grandes se ha objetado la asociación con cardiopatía coronaria; sin embargo hay estudios que demuestran un riesgo cardiovascular elevado. Un 5% de los sobrevivientes de infarto cardíaco poseen este fenotipo. La asociación es más fuerte en mujeres, en diabetes y si existe Colesterol- LDL elevado y HDL bajo. Un seguimiento en 15 años, realizado en mujeres que fueron a angiografía , demostró queaquellas que presentaron mortaliad cardiovascular eran las que tenían las concentraciones de triglicéridos significativamente más elevadas y el C – HDL más bajo al ingresar al estudio ²⁰. Al analizar los trastornos familiares con hipertrigliceridemia y VLDL elevado, se observa que en la hipertrigliceridemia familiar y en la hiperlipidemia familiar combinada aparece este fenotipo; sin embargo en esta última se acompaña de Colesterol LDL elevado e hiperapobetalipoproteinemia. Al estudiar consanguíneos y controles de estos grupos se observó que la relación con la enfermedad coronaria aterosclerótica era positiva sólo en la hipertrigliceridemia de la hiperlipidemia familiar combinada ²¹.

OTROS DEFECTOS.

1.- HIPERLIPOPROTEINEMIA POR EXCESO DE APO B

La hiperapobetalipoproteinemia se expresa por un aumento de apoproteína B que enriquece las especies de LDL y puede ser una variante de la hiperlipidemia familiar combinada.

- **Herencia:** No ha sido definida.
- **Prevalencia:** En un 5% de los consanguíneos de infarto de miocardio ²².
- **Síntomas y signos clínicos**

Las concentraciones de C-LDL están generalmente bajo 160 mg/dl y el nivel de apo-B permanece elevado sobre 135 mg/dl.

- **Manifestaciones cardiovasculares :**La cardiopatía coronaria se presenta más en las personas con hipertrigliceridemia.
- **Otras manifestaciones:** Los xantelasmas ocurren en el 10% de los casos, la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la diabetes franca son más frecuentes en los hipertriglicéridémicos. Las condiciones clínicas que rodean a este síndrome hacen pensar en un hiperinsulinismo asociado.

2.- HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIAR POR EXCESO DE Lp (a).

Este complejo lipoproteico está compuesto por la unión de una glicoproteína parecida al plasminógeno denominada apo (a), a la LDL por un puente disulfuro, en enlace covalente

con la apo B. La apo (a) es codificada en el cromosoma 6 por genes que están muy cercanos (q2.6 y q2.7) La estructura descrita la vincula con aterogénesis y trombogénesis. Los niveles plasmáticos dependen del gene de apo (a). Su elevación plasmática se está relacionando cada vez más con riesgo coronario en algunas circunstancias 11.

- **Herencia:** No está clara, pero podrían intervenir factores poligénicos.
- **Prevalencia:** No está bien estudiada en todos los grupos étnicos y en su relación con la enfermedad coronaria en extenso. Algunas investigaciones demuestran que aproximadamente el 15% de las personas con enfermedad coronaria prematura tienen un exceso de Lp(a) 23. Otros estudios más recientes señalan que las concentraciones están elevadas en los individuos jóvenes con riesgo coronario 24. Los niveles elevados predicen en un 37 % cambios en el lumen de las arterias coronarias 25.
- **Síntomas y Signos:** El aumento de la lipoproteína se asocia con enfermedad coronaria prematura, reestenosis de puentes coronarios, aterosclerosis cerebral y otras formas de aterosclerosis. El riesgo coronario se establece cuando en el plasma se alcanzan 30mg/dl. Los niveles plasmáticos suben si los de C-LDL sobrepasan los 260 mg/dl y la relación C- LDL /C- HDL > 5.8.

Se elevan también en relación a diabetes, hipertensión, tabaquismo, hiperhomocisteinemia, síndrome nefrótico y en condiciones agudas como el infarto de miocardio, diabetes descompensada y cirugía comportándose como un reactante de fase aguda 26.

- **Otras manifestaciones:** Se han observado xantomas tendíneos y subcutáneos propios de esta hiperlipoproteinemia

3.- HIPOALFALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR.

Constituyen un grupo heterogéneo y raro de enfermedades: 1) estados de deficiencia completa de apo AI; 2) variantes de apo AI que obedecen a mutaciones puntuales que afectan la secuencia aminoacídica de la apoproteína, 3) deficiencia de lecitina : colesterol acil transferasa (LCAT), enzima que esterifica el colesterol en la superficie de la HDL para luego ser llevado a su núcleo central 4) algunas enfermedades poco frecuentes como la enfermedad de Tangier que es el prototipo de estos trastornos, en el cual el catabolismo fraccional de las apo AI de las HDL está aumentado y la enfermedad del ojo de pescado 5) algunas hipertrigliceridemias severas.

- **Herencia:** En la enfermedad de Tangier el trastorno es autosómico recesivo, en otras se desconoce.
- **Prevalencia:** Estas enfermedades son muy poco frecuentes; mientras que la hipoalfalipoproteinemia familiar es más frecuente, se la observa en un 4% de los consanguíneos con enfermedad coronaria prematura 22,26.
- **Síntomas y Signos:** La hipoalfalipoproteinemia tiene variadas formas de expresión y no todas se acompañan de riesgo coronario, incluso algunas variedades no presentan nunca un infarto al miocardio y se les atribuye a estas apo AI un rol protector como ha ocurrido con la variedad apo AI Milano en Italia encontrada en la localidad de Limone. Los individuos de esta variante tienen triglicéridos elevados. Esta mutación se ha reproducido en el laboratorio con técnicas recombinantes para usarla como terapia en personas con enfermedad coronaria 27.

Las manifestaciones clínicas suelen ser específicas para cada enfermedad: la enfermedad de Tangier se caracteriza por opacidades corneales, hipertrofia y color anaranjado de las amígdalas, hepatoesplenomegalia, adenopatías, polineuropatía e infiltración de la mucosa

intestinal por acumulación de ésteres de colesterol observados en la biopsia de recto; sin embargo no se observa enfermedad coronaria ni aterosclerosis. También se dan opacidades corneales en la deficiencia de HDL y LCAT y no hay riesgo de aterosclerosis. Una forma especial de deficiencia de LCAT es la enfermedad del ojo de pescado donde aparece un punteado en la cornea dándole un aspecto nuboso. Se asocia con disminución del recuento de glóbulos rojos, anemia normocrómica y enfermedad renal progresiva. La deficiencia de apo AI se acompañan de opacidades corneales, xantomas y hepatomegalia y rara vez de cardiopatía coronaria, sólo cuando no existe deficiencia de LCAT como ocurre por una mutación en la deficiencia de apo AI (2) 28.

DISLIPIDEMIAS SECUNDARIAS.

Las dislipidemias secundarias aparecen en relación a causas reconocibles que alteran el metabolismo lipídico como factores de la dieta, enfermedades y drogas (Tabla 1). La importancia radica en que la alteración lipídica lleva a aterosclerosis o pancreatitis, según el fenotipo presente. El reconocimiento del trastorno y su causa son determinantes para corregirlo y prevenir las complicaciones. Los factores mencionados pueden desencadenar o agravar una dislipidemia existente. Si corregido el factor causal la dislipidemia persiste lo más probable es que se trate de un trastorno primario asociado.

DISLIPIDEMIAS EN LA DIABETES

La asociación entre diabetes, dislipidemias y aterosclerosis es un problema de salud pública serio.

- **Prevalencia:** El 75 a 80 % de las personas adultas con diabetes fallece por infarto del miocardio, accidente vascular encefálico y enfermedad vascular periférica 29. La diabetes es un factor independiente de riesgo cardiovascular 30. El riesgo de enfermedad coronaria es 3 a 4 veces mayor en las personas con diabetes y el sexo no es un factor protector. 33 La asociación de diabetes con otros factores de riesgo es aditiva y multiplicadora y el riesgo puede ser 20 veces superior al esperado para un sujeto no diabético y sin factores de riesgo que tenga la misma edad y sexo 31. Las dislipidemias ocurren en el 20 a 60% de los diabéticos. En el estudio de Framingham del corazón la dislipidemia es 2 a 3 veces más frecuente en los diabéticos, sin importar etnia ni lugar geográfico. La prevalencia de los fenotipos lipídicos es variable. El más frecuente en la diabetes tipo 1 y 2 es el patrón IV (Hipertriglicéidemia asociada a HDL bajo). La preocupación de los médicos por tratar el problema es aún insuficiente 32.

El riesgo cardiovascular en la diabetes es tan alto que ha sido considerada como equivalente coronario, porque es el mismo que presenta un individuo con cardiopatía coronaria establecida.

- **Patogénesis:** En la diabetes los lípidos experimentan cambios cuantitativos y cualitativos. Las dislipidemias pueden ser: primarias y secundarias. Las más frecuentes se relacionan con el mal control metabólico. En la diabetes de tipo 2 la insulinoresistencia y el exceso de peso favorecerían la hipertrigliceridemia, HDL disminuido, LDL pequeñas y densas (patrón beta), altamente aterogénico y exceso de lipoproteína (a). En la diabetes de tipo 1, la insulinopenia unida a los estados de descompensación estarían involucrados en los aumentos de VLDL, LDL y reducción de HDL. Una vez instaurada la terapia insulínica revierten.
- **Diagnóstico y evaluación del riesgo:** La diabetes es considerada un equivalente de cardiopatía coronaria. La ADA (Asociación de Diabetes Americana) ha propuesto normas cuantitativas considerando preferentemente el colesterol de LDL 33 (Tabla 2).

Categoría del Riesgo basado en la Concentración de Lipoproteínas en el Adulto (mg/dl). Modificado de la ADA (Tabla 2) 34,35.

Riesgo	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicéridos
Alto	> 130	< 35	> 200
Medio	100 - 129	35 - 45	150 - 200
Bajo	< 100	> 45	<150

• **Hormonas tiroideas y dislipidemias 36.**

El hipotiroidismo es la segunda enfermedad endocrinológica, después de la diabetes como causa de dislipidemia secundaria. La relación entre hipercolesterolemia y mixedema se conoce más de 60 años 37. En clínicas de lípidos se establece que un 10% de los pacientes referidos tienen TSH anormal. Cuando se hace pesquisa de tiroides en poblaciones hipercolesterolémicas un 2 % a 9% manifiesta hipotiroidismo clínico o subclínico. En el hipotiroidismo el patrón lipídico, más frecuente son elevaciones del colesterol entre 250mg/dl y 600 mg/dl asociados o no a elevación de triglicéridos (IIa y IIb) los tipos III, IV y V son menos frecuentes. La magnitud de la dislipidemia está relacionada con la severidad del hipotiroidismo, o la existencia de un trastorno familiar asociado. La hiperlipidemia ocurre porque en el hipotiroidismo existe una menor afinidad de LDL por los receptores, menor excreción biliar de colesterol y disminución de la actividad de la lipasa lipoproteica. El tratamiento con hormona tiroidea es seguido por una corrección de los lípidos en 4 a 6 semanas. Es recomendable hacer un descarte de hipotiroidismo en los pacientes hiperlipidémicos solicitando al menos TSH.

Glucocorticoides y dislipidemias 36.: Junto con los estrógenos y el alcohol los corticoides elevan los triglicéridos y los niveles de HDL. Contrastando con la situación habitual que cuando suben los triglicéridos bajan los niveles de HDL. El mecanismo sería por resistencia a la insulina. Los corticoides constituyen un riesgo para dislipidemia severa entre los diabéticos, urémicos y personas con trasplante de órganos por su dificultad para aclarar VLDL. La recomendación es observarlos de cerca.

Otras enfermedades y perfil lipídico:

• **Obesidad**

La obesidad central se asocia a hipertrigliceridemia, HDL bajo, LDL pequeñas y densas, diabetes e hipertensión arterial con elevado riesgo para enfermedad cardiovascular prematura. La corrección moderada con pérdida de un 5% de peso mejora las alteraciones metabólicas asociadas 38.

• **Enfermedades renales 39.** Los pacientes con daño renal tienen como causa principal de muerte el infarto cardíaco. Las dislipidemias son frecuentes de observar. El trastorno responsable se atribuye a la disminución de la actividad de la lipasa lipoproteica, como hipertrigliceridemia asociada a HDL bajo, LDL pequeñas y densas y remanentes de quilomicrones y VLDL altamente aterogénicos. 42. En el síndrome nefrótico se han descrito preferentemente elevaciones del colesterol LDL, disminución de colesterol HDL, acompañando a la proteinuria e hipoalbuminemia. Hay hipertrigliceridemia cuando la albuminuria se reduce. También se describe presencia de Lp(a) elevada.

• **Enfermedades hepáticas:** La colestasia se acompaña de la formación de una lipoproteína anormal denominada lipoproteína X (Lp-X). Carece de apo B y no

interactúa con el receptor para LDL. La LpX se forma cuando la LCAT se excede en la capacidad para esterificar colesterol por exceso de reflujo de lecitina biliar al plasma. El colesterol total elevado y las concentraciones de LDL son normales o incluso están disminuidas 40 y evolucionan con xantomas y xantelasmas (Fig.9 y 10) en algunos casos de cirrosis biliar primaria 36.

V DIAGNOSTICO DE LAS DISLIPIDEMIAS

El diagnóstico de una dislipidemia se sospecha por la anamnesis y el examen físico; sin embargo las pruebas de laboratorio y el estudio familiar son las herramientas de mayor importancia por tratarse de enfermedades familiares de carácter metabólico 41. Los pacientes consultan por la pesquisa de una hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas en un examen clínico de rutina. Algunos ya han sido víctimas de la aterosclerosis (coronaria, vascular periférica o cerebrovascular) o se los detecta en el curso de una pancreatitis aguda. La anamnesis y el examen físico debe investigar causas secundarias como hábitos alimentarios, alcohol, fármacos y enfermedades concomitantes (diabetes mellitus, hipotiroidismo, hepatopatías, nefropatías). La edad a la que se inicia el trastorno orienta en los trastornos primarios. El estudio familiar precisa si el trastorno es primario o secundario .

VI DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS DISLIPIDEMIAS PRIMARIAS Tabla 4

	FENOTIPO	PREVALENCIA	Col / TG Mg / dl	Edad de comienzo	ATE coronaria	Signos extracardíacos	Respuesta a la dieta
HCF-homoz	II a o Iib	1/1000000	C>650	< 20 años	Sí	Sí	Muy pobre
HCF-heteroz	II a o II b	1/ 500	C 270-540	> 30 años	Sí	Sí	Pobre
Defecto Apo-B100	Iia	1/ 500	C 250 - 300	30-40 años	Sí	Poco frecuentes	Buena
HCPoligénica	Iia	1 /200	C250-325	>20 años	Sí	No	Buena
HFC	IIa-II-b-IV	1/100	C250-300 TG >1000 Apo B100 +	>40 H >50 M	Sí +	S.Plurimetabólico	Buena
Disbetalipo.	III	1/10000	C 400-500 TG500-900	>30 años	Sí EVP	Xantomas palmares	Nula
HTF	IV o V	1/ 500	TG250 - 1000 0 > 1000	25 -30 años	Controversia	Sí Pancreatitis	Sí Alcohol
HQF	I	1/1000000	QM>1000	Al nacer	No	Pancreatitis	<10% grasa

Fig 1 Xantomas tendíneos

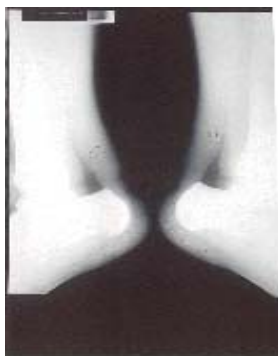


Fig 2 Xantomas Tendíneos



Fig.3. Xantomas cutáneos



Fig.4 Xantomas cutáneos

Fig.5.Xantomas plano.



Fig.6. Xantomas plano





Fig.7. Xantomas eruptivos HLP V



Fig.8.Xantoma Tuberosos HLP V



Fig.9.Síndrome de Alaguille. Xantomas palmares



Fig10.A los 2 años de tratamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://web.indstate.edu/theme/mwking/lipoproteins.html>.
2. <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/laa/kliin/vk/ilmonen/2luku.html>
3. Krauss RM et al. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. J Lipid Res, 1982, 23:97-104.
4. Austin MA et al. Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA, 1988, 260:1917-1921.
5. Selby JV et al.: LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in woman. Circulation, 1993, 88:381-387.
6. Steinberg D et al.: Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein cholesterol that increase its atherogenicity. N Engl J Med, 1989, 320:915-924.
7. Rosengren A et al.: Lipoprotein (a) and coronary heart disease: A prospective case-control study in general population sample of middle aged men. BMJ 1990, 301:1248-1251.
8. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S et al.: Antiserum and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low-density lipoprotein. Arteriosclerosis, 1990; 10:325-
9. Yla-Herttuala S, Palinski W, Rosenfeld ME et al.: Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. J Clin Invest 1989; 84: 1086-
10. Palinski W, Horkko S, Miller E, et al.: Cloning of monoclonal antibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apo E- deficient mice: Demonstration of epitopes of oxidized low density lipoprotein in human plasma. J Clin Invest 1996; 98:800-
11. Gotto A and Pownall H: Evolution of lesions in Manual of lipid disorders. 2nd ed. 1999, pp67-83.
12. Carmona R y Ordovás JM. Dislipemia diabética. en Hiperlipemias clínica y tratamiento 1999, ed Doyma Sapp 139-153.
13. Tabas I, Krieger M: Lipoprotein receptors and cellular cholesterol metabolism. in health and disease. in Molecular basis of cardiovascular disease. pp428-457
14. Tall AR, Dammerman M y Breslow JL. Disorders of lipoprotein Metabolism in Molecular basis of cardiovascular disease. pp413-427
15. Zavala C. Dislipidemia y aterosclerosis coronaria. En: Beregovich J, Meruane J, Noguera H. Ed, 1996, Visual ediciones; pp349-368
16. Hulley SB. The US National Education Program Adult treatment guidelines. Drugs 1988, 36(Sup 3) 100-104.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 1993, 269:3015-3023.
18. Keys A et al. Serum cholesterol response to changes in dietary lipids. Am J Clin Nutr 1966; 19:175-181
19. Hegsted DM. Serum-Cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. Am J Clin Nutr 1986; 44:299-305.
20. Connor WE et al. The dietary treatment of hyperlipidemia. Symposium on lipid disorders. Med Clin of North Am 1982, 66:485-517
21. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia: Med Clin of North Am. 1994, 78:117-141
22. Ordovás JM. Genética de las hiperlipemias. En: Carmona R y Ordovás JM. Hiperlipemias clínica y tratamiento. 1999 Ed. Doyma, SA. pp41-61
23. Carmona R. Hiperlipoproteinemias: concepto y clasificación. En: Carmona R y Ordovás JM. Hiperlipemias clínica y tratamiento. 1999 Ed. Doyma, SA. pp33-39.
24. Gotto A and Pownall H: Considerations in the clinical evaluation of dyslipidemia. 2nd ed. 1999, pp225-245.