

PROTOS
HIPERTRIGLICERIDEMIAS



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS **HIPERTRIGLICERIDEMIAS**

Coordinador
Xavier Pintó Sala

OMA SEMI 03/08



Sociedad Española de Medicina Interna

PROCOLOS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Coordinador

Xavier Pintó Sala



ELSEVIER
DOYMA

© 2008 Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España, S.L.
Infanta Mercedes, 90. Planta 6ª
28020 Madrid

Patrocinio y distribución de la primera edición: Grupo Ferrer.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-691-0839-0

Depósito legal: M-

ÍNDICE

PRÓLOGO	7
INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO I	
Metabolismo de los triglicéridos plasmáticos y su relación con la arteriosclerosis	15
INTRODUCCIÓN	15
SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS	17
METABOLISMO PLASMÁTICO DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS	21
Lipólisis intravascular	23
Eliminación de las partículas remanentes del plasma	27
Conversión de las VLDL en IDL y LDL	29
FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS EN LA HOMEOSTASIA LIPÍDICA	30
SREBP	31
LXR	31
FXR	33
PPAR	33
RELACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS CON LA ARTERIOSCLEROSIS	35
Bibliografía	37
CAPÍTULO II	
Triglicéridos y riesgo cardiovascular: desde los estudios epidemiológicos y experimentales a los ensayos clínicos	45
INTRODUCCIÓN	45
PREVALENCIA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	45
ASOCIACIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA CON LA ENFERMEDAD CORONARIA	48
ENSAYOS CLÍNICOS QUE HAN EVALUADO LA RELACIÓN ENTRE LA REDUCCIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA Y LOS ACCIDENTES CARDIOVASCULARES	51

Estudios de prevención primaria	51
Estudios de prevención secundaria	52
Metaanálisis y revisiones sistemáticas	54
CONCLUSIONES	55
Bibliografía	56
CAPÍTULO III	
Hipertrigliceridemias primarias.....	59
CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS	59
SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA	62
GENÉTICA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	63
Hiperlipidemia familiar combinada (MIM 144250)	65
Hipertrigliceridemia con dislipidemia aterogénica (MIM 108725) ...	66
Disbetalipoproteinemia (MIM 107741)	67
Síndromes de hiperquilomicronemia familiar	71
CONCLUSIONES	74
Bibliografía	74
CAPÍTULO IV	
Hipertrigliceridemias secundarias	79
INTRODUCCIÓN	79
ORIGEN Y ASOCIACIONES	80
EVALUACIÓN DEL PACIENTE	82
TRIGLICÉRIDOS Y ARTERIOSCLEROSIS	83
PRINCIPALES HIPERTRIGLICERIDEMIAS SECUNDARIAS.	84
Diabetes mellitus	86
Obesidad	87
Hipotiroidismo	88
Síndrome de Cushing	88
Síndrome nefrótico	88
Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal	89
Hepatopatías	90
Alcohol	90
Consumo de fármacos	91
Embarazo	92
Bibliografía	93

CAPÍTULO V

Tratamiento de las hipertrigliceridemias	95
INTRODUCCIÓN	95
TRATAMIENTO	96
Cambios en el estilo de vida	96
Estatinas	97
Fibratos	98
Ácido nicotínico	103
Ácidos grasos ω -3 de larga cadena	104
Tratamiento combinado	104
MANEJO DEL PACIENTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA ..	105
Triglicéridos en límites altos	106
Triglicéridos elevados	107
Triglicéridos muy elevados	107
Bibliografía	108

CAPÍTULO VI

Efectos metabólicos y cardiovasculares de los ácidos grasos ω -3	111
INTRODUCCIÓN	111
ÁCIDOS GRASOS ω-3 Y TRIGLICÉRIDOS	112
Efectos lipídicos de los ácidos grasos ω -3	112
Mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante	116
Seguridad.....	118
Tratamiento combinado con otros fármacos hipolipidemiantes.....	120
PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR POR LOS ÁCIDOS GRASOS ω-3	122
Bibliografía	124

CAPÍTULO VII

Protocolo de actuación y conclusiones.....	129
INTRODUCCIÓN	129
ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	130
TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	135
Bibliografía	141

ÍNDICE DE AUTORES

COORDINADOR:

XAVIER PINTÓ SALA

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.*

AUTORES:

LUIS ANTONIO ÁLVAREZ-SALA WALTHER

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Departamento de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.*

CARLOS BROTONS CUIXART

Unidad de Epidemiología. EAP. Sardenyà. Barcelona.

JUAN DE DIOS GARCÍA DÍAZ

*Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid.*

DIEGO GÓMEZ-CORONADO

*Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. CIBER
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.*

MIGUEL A. LASUNCIÓN

*Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. CIBER
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.
Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.*

JOSÉ LÓPEZ-MIRANDA

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.*

JESÚS MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Departamento de Medicina Interna. Hospital
General Universitario “Gregorio Marañón”. Madrid.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.*

FRANCISCO PÉREZ-JIMÉNEZ

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.*

PABLO PÉREZ-MARTÍNEZ

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.*

CARLOS RECARTE GARCÍA-ANDRADE

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Departamento de Medicina Interna.
Hospital General Universitario "Gregorio Marañón". Madrid.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.*

EMILIO ROS

*Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic i Provincial. Barcelona y
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.
Madrid.*

PRÓLOGO

La publicación de protocolos es una parte destacada de la política de actividades divulgativas de la SEMI. Hoy en día, la existencia de tantos conocimientos emergentes en tantas áreas de la Medicina justifican la ordenación, cribado y difusión de los mismos con la finalidad de homogeneizar pautas de actuación y así evitar la variabilidad de la práctica clínica. Este proceso realizado por expertos permite disponer de la mejor evidencia existente en cada momento y se plasma en la protocolización de las diversas patologías.

En esta ocasión se ha conseguido aunar a diversos profesionales que procedentes de las ciencias básicas, la epidemiología y la clínica desarrollarán el conocimiento más reciente sobre una alteración metabólica relevante en la enfermedad cardiovascular.

Desde SEMI queremos agradecer a Elsevier Doyma como editores y al Grupo Ferrer como patricionadores, la edición de este nuevo protocolo, al coordinador del mismo, Dr. Xavier Pintó, que ha realizado el esfuerzo de poner en común las aportaciones y ser, al mismo tiempo, un claro exponente de como un buen internista puede capacitarse en un área específica sin perder su esencia, y a todos los autores que han participado en el mismo y que van a contribuir a que los lectores conozcan mejor las hipertrigliceridemias, lo que redundará en una mejor salud de los pacientes afectados.

DR. RAMÓN PUJOL FARRIOLS
Presidente de la SEMI

INTRODUCCIÓN

Hasta la década anterior se había prestado muy poca atención a los trastornos del metabolismo de los triglicéridos. Las razones son varias, entre ellas la hasta entonces falta de evidencias sólidas sobre la relación de los triglicéridos con el riesgo de cardiovascular y la conspicua relación de los triglicéridos con otros factores aterogénicos, la cual ha dificultado conocer su relación independiente con el riesgo cardiovascular. Además, las concentraciones de triglicéridos en un individuo determinado varían de forma muy acusada dependiendo de un gran número de factores ambientales y de determinados trastornos, lo cual ha sido un obstáculo para discernir su relación con el riesgo cardiovascular y para conocer la eficacia de las medidas terapéuticas. Sin embargo, en la actualidad tenemos ya suficientes evidencias, como se describe más adelante, sobre la relación independiente entre los triglicéridos con el riesgo cardiovascular y se han realizado distintos ensayos clínicos que han constituido una amplia base de conocimientos sobre el beneficio de tratar el exceso de triglicéridos para prevenir las enfermedades cardiovasculares. La prevalencia de las hipertrigliceridemias va en aumento de forma paralela al aumento de la obesidad y de la diabetes mellitus en nuestra población y hoy pueden considerarse un trastorno de una gran trascendencia sociosanitaria. En este protocolo sobre hipertrigliceridemias que forma parte de la serie de monografías de la Sociedad Española de Medicina Interna se recoge una completa síntesis de los conocimientos actuales sobre los triglicéridos.

dos, tanto desde el punto de vista del metabolismo como de la epidemiología y de la semiología. En el primer capítulo de esta monografía los Dres. Lasunción y Gómez-Coronado realizan una profunda y actualizada revisión del metabolismo de los triglicéridos plasmáticos cuyo contenido permite comprender la fisiología de los triglicéridos, su asociación con la aparición de las alteraciones de su metabolismo, y su relación con la arteriosclerosis. En el segundo capítulo, el Dr. Brotons realiza una puesta al día de la epidemiología, en la que incluye aspectos como la prevalencia de la hipertrigliceridemia, la relación de ésta con el riesgo cardiovascular y la influencia del tratamiento en la prevención de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. En el tercer capítulo, el Dr. García Díaz describe las hipertrigliceridemias primarias desde el punto de vista de su clasificación, prevalencia y fisiopatología, y de los aspectos clínicos, tanto desde el punto de vista de sus manifestaciones clínicas, como de los datos de laboratorio y los aspectos diagnósticos. En el capítulo 4 de esta monografía, los Dres. Recarte, Álvarez-Sala y Millán describen las principales dislipidemias secundarias con particular énfasis en las distintas etiologías y en las manifestaciones clínicas. Se incluyen en él las dislipidemias secundarias a distintas situaciones patológicas, al consumo de determinados fármacos y a situaciones fisiológicas como el embarazo. En el capítulo quinto los Dres. Pérez-Jiménez, Pérez-Martínez y López-Miranda describen los principales criterios para el tratamiento de la hipertrigliceridemia e incluyen las principales medidas terapéuticas relacionadas con los hábitos de vida y los fármacos disponibles en España. En este último apartado contemplan los principales ensayos clínicos que se han realizado en este campo y que han fundamentado sus indicaciones terapéuticas. En el sexto capítulo, el Dr. Ros realiza una revisión de los efectos de los ácidos grasos ω -3 sobre el metabolismo de los triglicéridos, de los mecanismos implicados

en estos efectos, de su seguridad y de los ensayos clínicos realizados con estos agentes, en monoterapia y asociados a otros fármacos hipolipemiantes. En el último capítulo de esta monografía se sintetizan los principales conceptos prácticos contenidos en los capítulos previos en un protocolo de actuación en el paciente hipertrigliceridémico.

Espero que la información contendida en esta monografía facilite la labor del internista y de los facultativos de otras especialidades médicas en la tarea de diagnosticar y tratar al paciente con hipertrigliceridemia, un paciente que cada día es más habitual en nuestras consultas y que requiere un buen conocimiento y especial dedicación para ser diagnosticado y mantener a largo plazo un control óptimo.

DR. XAVIER PINTÓ SALA

Unidad de Riesgo Cardiovascular

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

CAPÍTULO I

Metabolismo de los triglicéridos plasmáticos y su relación con la arteriosclerosis

MIGUEL A. LASUNCIÓN^{a,b} Y DIEGO GÓMEZ-CORONADO^a
^a*Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.*
^b*Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.*

INTRODUCCIÓN

Debido a su insolubilidad en medio acuoso, los triglicéridos (TG) se transportan en el plasma como integrantes de las lipoproteínas, junto con el colesterol (libre o esterificado), los fosfolípidos y las apolipoproteínas. Su carácter neutro determina que, al igual que los ésteres de colesterol, los TG estén confinados en el núcleo de la partícula lipoproteica. Las lipoproteínas característicamente ricas en TG son los quilomicrones (QM) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los QM se sintetizan en el intestino para transportar los ácidos grasos (AG) y el colesterol dietéticos, así como ésteres de retinol, tocoferol y carotenoides, hacia el hígado y el resto de tejidos, mientras que las VLDL se sintetizan en el hígado y transportan los lípidos de síntesis endógena o bien son captados y resecretados por dicho órgano.

Con la dieta se ingieren unos 100 g de lípidos diariamente, que representan casi el 40% del aporte calórico, de los cuales el 90% son TG, acompañados por fosfolípidos (varios gramos), colesterol

(libre y esterificado) (300-500 mg) y esteroides vegetales (200-400 mg). A través del colédoco, se vierten al intestino desde el hígado sales biliares (20-30 g/d), fosfolípidos (unos 20 g/día) y colesterol (1-2 g/día), que se suman a los de la dieta, y el jugo pancreático, que aporta bicarbonato y enzimas digestivas: lipasa pancreática, junto con colipasa, fosfolipasa pancreática A₂ y colesterol esterasa pancreática. Los lípidos complejos, es decir, los que contienen AG esterificados en su estructura, son hidrolizados por estas enzimas y vehiculizados en micelas junto con las sales biliares, lo que les permite alcanzar las células epiteliales de la mucosa intestinal y ser absorbidos¹. Los AG libres y los monoglicéridos son absorbidos por difusión, aunque no se descarta la participación de algún transportador para los AG esenciales. En cualquier caso, la absorción de AG libres y de monoglicéridos es muy eficaz (más del 95%), siendo los pasos limitantes en este proceso la lipólisis de los TG y la emulsificación con las sales biliares. En concordancia con ello, una acción terapéutica para reducir la asimilación de AG es la inhibición de la acción de la lipasa pancreática en la luz del intestino. En el enterocito, los AG se unen a la proteína I-FABP (del inglés, *intestinal fatty acid binding protein*) y se dirigen al retículo endoplásmico (RE), donde son activados con coenzima A y utilizados para la formación de lípidos complejos: TG, mayoritariamente, fosfolípidos y ésteres de colesterol.

Los esteroides son absorbidos con la participación de la proteína NPC1L1 (del inglés *Niemann Pick C 1 Like 1*)^{2,3}. Un inhibidor de esta proteína, la ezetimiba, se utiliza farmacológicamente para reducir la absorción intestinal de colesterol⁴.

En el interior de la célula intestinal se produce una selección de los esteroides: el colesterol es esterificado por acción de la acil-CoA:colesterol aciltransferasa 2 (ACAT-2), mientras que los fitosteroides se mantienen en su forma no esterificada en su mayor parte⁵, y son expulsados de nuevo a la luz del intestino por acción

de la proteína ABCG5/8⁶. La deficiencia de esta proteína produce la β -sitosterolemia⁷. Dicho lo anterior, no obstante, los fitosteroles tienen interés nutricional porque desplazan el colesterol de las micelas lipídicas en la luz intestinal, reduciendo la absorción de colesterol, y, además, algunos de ellos, en concreto los insaturados en C22, inhiben fuertemente la biosíntesis de colesterol, al inhibir de forma no competitiva la esterol Δ 24-reductasa⁸.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS

El distinto origen de QM y VLDL viene marcado en los seres humanos por la presencia de 2 formas distintas de apolipoproteínas (apo) B: apo B-48 y apo B-100, aunque ambas son producto de un mismo gen (APOB). La apo B-100 representa el producto completo del gen y se sintetiza en el hígado, por lo que se secreta a la circulación en las VLDL. En el enterocito, el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) sufre la acción de la enzima apobec-1, que transforma una citosina en uracilo por desaminación oxidativa, lo que conlleva la aparición de un codón de parada en el código de lectura⁹. Como resultado, la proteína que se sintetiza representa el 48% de la secuencia desde su extremo N-terminal, de ahí su nombre de apo B-48. Tanto una como otra forma de apo B se encuentran a razón de una única molécula por partícula lipoproteica y permanecen en ésta a lo largo de todo su devenir metabólico en el plasma.

La formación de los QM en el enterocito y las VLDL en el hígado es un proceso complejo que consiste en el ensamblaje de los distintos lípidos junto con apolipoproteínas específicas¹⁰. Este proceso comienza con la síntesis de la apo B a partir del ARNm correspondiente en el RE rugoso. A partir de ahora nos centra-

remos, como referencia, en la síntesis hepática de VLDL. Desde los polisomas, la proteína en elongación va penetrando en el lumen del retículo. La secuencia inicial de la apo B-100 (equivalente aproximadamente al 20% de la secuencia final) adquiere una estructura globular, rica en puentes disulfuro, y a la cual no se asocian lípidos. Conforme en el lumen del RE van penetrando las regiones lipofílicas (hélices α y láminas β anfipáticas), a éstas se les van asociando los lípidos complejos, que le son transferidos por la proteína microsomal transferidora de triglicéridos (MTP)¹¹. De esta manera, el complejo entre apo B-100 y lípidos va adoptando de manera progresiva la conformación de una partícula lipoproteica. Sin embargo, cuando se ha completado la síntesis de dicho péptido, la partícula que se obtiene es de pequeño tamaño y todavía relativamente pobre en TG. Para formarse una VLDL propiamente dicha, la partícula precursora debe fusionarse con otra más grande y rica en TG, pero carente de apo B-100, que se ha formado en el RE liso, también con la intervención de la MTP^{10,11}. Desde el RE, la partícula naciente es transportada al aparato de Golgi¹², donde sufre una remodelación final: glucosilación de apolipoproteínas e incorporación adicional de fosfolípidos por acción de la proteína transferidora de fosfolípidos (PLTP)¹³. Finalmente, la lipoproteína es secretada por exocitosis al plasma, o bien a la linfa mesentérica en el caso de los QM¹⁴, desde donde llegarán a la sangre a través del conducto torácico. Las VLDL y los QM recién secretados a la circulación presentan ciertas diferencias entre sí. Aunque en ambas lipoproteínas los TG son el componente mayoritario, dichos QM, aparte de ser de mayor tamaño, contienen una mayor proporción de TG (>95% de la masa de la partícula) que las VLDL, y son más pobres en el resto de componentes, incluyendo la fracción proteica. Ésta, además de apo B-48, está constituida por las apolipoproteínas A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II y C-III¹⁴. Por su parte, las VLDL recién secretadas apenas contienen las apo A que se encuentran en los QM. Sin embargo, el hígado, a diferencia del intestino, es capaz de sinteti-

zar apo A-V y apo E. Es pertinente indicar que, una vez en la circulación, estas dotaciones de apolipoproteínas se suplementarán con nuevas moléculas mediante la transferencia desde otras lipoproteínas (véase más adelante).

Las tasas de síntesis de VLDL y QM son muy variables, y están reguladas por la composición de la ingesta y, en general, la disponibilidad de lípidos. La cantidad de AG de que disponga el hígado es suma de los de propia síntesis (lipogénesis), los procedentes del tejido adiposo (lipólisis) y los cedidos al hígado directamente por los QM (ingesta). Sin embargo, se ha determinado que la tasa de síntesis de apo B-100 es poco variable, pero su secreción está regulada mediante degradación cotraduccional o postraduccional. La degradación cotraduccional acontece en el RE y es función de la disponibilidad de lípidos para asociarse con la apo B-100, de manera que cuando es insuficiente, la apo B-100, bien en fase de síntesis, bien como péptido completo, se transloca al exterior del retículo para conjugarse con ubiquitina y degradarse por el proteasoma¹⁵. La inhibición de la síntesis de colesterol mediante la administración de estatinas, al limitar la cantidad de colesterol disponible para el hepatocito, también puede resultar en una mayor degradación y menor secreción de apo B-100^{16,17}. La regulación postraduccional acontece posteriormente a los pasos dependientes de la MTP en el RE y es especialmente sensible, entre otros factores, al tipo de ácido graso suministrado al hepatocito. Así, los AG poliinsaturados ω -3 u ω -6 reducen la secreción de apo B-100 y los AG saturados la aumentan, modulando todos ellos la degradación postraduccional de esta proteína^{18,19}.

Además, los AG poliinsaturados pueden disminuir la secreción de VLDL mediante la inhibición de la síntesis de AG y acilglicéridos. Este último efecto es atribuible a la interferencia de dichos AG en las acciones de SREBP-1c y LXR^{20,21}, factores de transcripción que controlan la expresión de las enzimas clave de aquellas rutas

de síntesis, tal y como se tratará más adelante. En su conjunto, todos estos mecanismos que inciden en la tasa de producción de VLDL pueden contribuir al conocido efecto hipotriglicéridemian- te de los AG poliinsaturados ω -3.

Por otro lado, las dietas ricas en lípidos o en sacarosa incremen- tan la cantidad del ARNm de la MTP^{11,22}. También se ha descrito que la actividad del receptor de LDL, mediante la captación de VLDL recién secretadas, modula la producción neta de VLDL por el hepatocito²³. Ello podría explicar, al menos en parte, el incre- mento en la producción de apo B-100 que acontece en los indi- viduos deficientes en receptor de LDL.

La síntesis de QM es prominente, como es natural, durante el período absorptivo y su concentración en el plasma alcanza su máximo a las 2-3 h después de la ingesta (fase posprandial). Los procesos anteriormente descritos para la apo B-100 son compa- tibles con el hecho de que la concentración de apo B-48 en la mucosa intestinal aumente intensamente al poco tiempo de la ingestión de grasas. También pueden explicar que se sintetizen pocos QM y de pequeño tamaño (menos de 100 nm) cuando la dieta es pobre en grasas, mientras que si ésta es rica en grasas, la síntesis de QM aumente decenas de veces y sean de mucho mayor tamaño (de 1000 nm o más)¹⁴. Todo ello muestra el dina- mismo y la adaptación del metabolismo de los QM para asegurar una gran eficiencia en la asimilación de los lípidos de la dieta.

La síntesis de VLDL y QM se encuentra afectada en distintas enfermedades congénitas, todas ellas muy poco frecuentes²⁴. La abetalipoproteinemia, de herencia autosómica recesiva, se debe a la deficiencia de MTP funcional, por lo que no pueden sintetizar- se QM en el intestino ni VLDL en el hepatocito. La hipobetalipo- proteinemia familiar, autosómica dominante, está causada por mutaciones en el gen de la apo B que determinan la síntesis de

una proteína truncada^{25,26}. Cuanto menor sea el tamaño de la proteína sintetizada, menor tasa de secreción y mayor tasa catabólica presenta, con la consiguiente disminución de las concentraciones plasmáticas de VLDL y LDL. En general, si la forma que se sintetiza tiene una masa superior al 48% e inferior al 75% de la apo B-100, los QM se sintetizan normalmente pero el metabolismo de VLDL-LDL es muy acelerado, dando lugar a una hipocolesterolemia. Si la forma truncada es inferior al 29% de la total, no se sintetizan VLDL-LDL ni QM, y se afecta gravemente el metabolismo de las lipoproteínas. Ello explica la hipocolesterolemia asociada a estas alteraciones y la diversidad fenotípica a que pueden dar lugar en sus estados homocigóticos y heterocigóticos. Otra alteración relacionada es la enfermedad de Anderson, en la que no se detectan QM circulantes, pero, sin embargo, se acumulan QM nacientes en el enterocito. En este caso el defecto molecular afecta a la proteína Sar1b, que forma parte del complejo COPII implicado en el transporte del QM naciente desde el RE al apartado de Golgi²⁷. Aparte de la esteatosis de la mucosa intestinal y la esteatorrea a que pueden dar lugar estas enfermedades, lo más grave es la alteración en la asimilación de los AG esenciales y de las vitaminas liposolubles, por lo que en estos casos puede ser necesario administrar estos nutrientes por vía parenteral²⁸.

METABOLISMO PLASMÁTICO DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS

El metabolismo plasmático de QM y VLDL es similar y consiste, esencialmente, en la hidrólisis intravascular de los TG que transportan por la lipoproteína lipasa (LPL) anclada a la superficie endotelial (**fig. 1**). Esto permite la captación de los AG libres resultantes por los tejidos subyacentes. El empobrecimiento de QM y VLDL en TG resulta en la formación de partículas remanentes, proporcio-

nalmente más ricas en colesterol que sus precursoras, las cuales se extraen de forma definitiva del plasma por el hígado para su degradación. La vida media de los QM en el plasma es muy corta (el tiempo medio de recambio de los TG en los QM es de 7 min), de manera que en condiciones fisiológicas normales los QM sólo se detectan durante el período absorptivo. A pesar de que las VLDL son más pequeñas que los QM (30-70 nm frente a 80->1.000 nm de diámetro, respectivamente) y que, por tanto, contienen muchos menos TG, éstos tienen un tiempo medio de recambio de unas decenas de minutos. Además, la permanencia de las VLDL en el plasma se prolonga durante unas horas²⁹, tiempo durante el cual parte de aquéllas, en lugar de ser extraídas como tales del plasma, se transforman en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y, finalmente, lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Lipólisis intravascular

Una vez en el plasma, los QM y las VLDL experimentan cambios en su composición al intercambiar distintos componentes con otras lipoproteínas (fig. 1). Así, los QM se desprenden de fosfolípidos y apo A-IV, pero el cambio más destacable que afecta a QM y VLDL es la adquisición de apolipoproteínas C y E procedentes de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La adquisición de apo C-II va a permitir la acción lipolítica de la LPL sobre aquellas partículas. Esta enzima es sintetizada por las células parenquimatosas de los tejidos (todos excepto el hígado en adultos), pero de ahí migra hacia la superficie luminal de las células endoteliales de los capilares que irrigan el tejido, donde se ancla a la membrana celular. En este anclaje parece tener un papel la interacción de la LPL con los glucosaminoglucanos del tipo del sulfato de heparina (HSPG)³⁰, pero recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia de la proteína endotelial GPIHBP1 en este cometido³¹. Así, los ratones genéticamente nulos para la GPIHBP1, que se había identificado anteriormente como una proteína que esta-

ba anclada a la membrana plasmática mediante glucosilfosfatidilinositol, y que se unía a las HDL, exhiben una quilomicronemia intensa. La GPIHBP1 tiene la capacidad de aumentar la unión tanto de LPL como de QM a la superficie celular, por lo que pudiera actuar como plataforma para facilitar el procesamiento lipolítico de las lipoproteínas ricas en TG³¹. La LPL actúa, por lo tanto, en la luz vascular, hidrolizando los TG de QM y VLDL. Los AG resultantes cruzan la barrera endotelial de una manera dirigida y son captados por las células de los tejidos subyacentes, que los oxidarán para obtener energía, como sucede en el músculo, o los almacenarán previa reesterificación a TG, como es el caso del tejido adiposo (**fig. 1**).

La acción de la LPL produce, además, una remodelación de la partícula lipoproteica, cuyo tamaño se va reduciendo progresivamente. Al ir perdiendo TG, localizados en el interior de la partícula, ésta se distorsiona, lo cual se compensa desprendiéndose de componentes de superficie –fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas C– que son recogidos por las HDL. Como resultado se forma una partícula remanente, de menor tamaño, enriquecida proporcionalmente en ésteres de colesterol y apo E, y que conserva la apo B (B-48 o B-100, según corresponda). La eficiencia de la lipólisis por la LPL disminuye conforme se va reduciendo el contenido en TG de la partícula y aumenta el de apo E³². Las lipoproteínas ricas en TG sufren otro cambio composicional que es independiente de la lipólisis y cuantitativamente menos importante: el intercambio equimolecular de TG por ésteres de colesterol de las HDL, el cual está mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) (**fig. 1**).

La actividad global de la LPL en el organismo determina la tasa de hidrólisis de los TG circulantes y, así, cualquier deficiencia congénita o adquirida de esta enzima conduce a la hipertrigliceridemia. El caso más grave es la deficiencia de LPL, que en su condición

homocigota es causa de la hiperlipidemia del tipo I o hiperquilo-micronemia. Un síndrome similar se observa en la deficiencia de apo C-II. En esos casos debe restringirse la ingesta de AG de cadena larga al máximo, aportando únicamente los esenciales y AG de cadena media, que se metabolizan de forma diferente.

La actividad de la LPL en la vasculatura de un determinado tejido determina su capacidad de utilización de los TG circulantes. La expresión de la LPL está regulada hormonalmente de manera característica y diferente en cada tejido. Así, la insulina activa la expresión de la LPL en tejido adiposo; por lo tanto, en la situación de alimentación, los AG de los TG circulantes se dirigen principalmente a ese tejido. La progesterona estimula la LPL de la glándula mamaria, lo que permite que durante la lactancia ese tejido se abastezca de AG para la formación de la leche. Estos 2 ejemplos ilustran que a través de la modulación de la actividad de la LPL, el flujo de AG se dirija hacia los distintos tejidos según sus necesidades. La modulación de la LPL para conseguir efectos terapéuticos es compleja. El ejercicio físico produce un modesto incremento de la actividad de LPL en músculo esquelético, por lo que es aconsejable practicarlo de forma habitual. Los fibratos, que activan los receptores de los activadores de proliferación peroxisomal de tipo α (PPAR α), incrementan la actividad de LPL en plasma postheparínico, que representa el global en el organismo, lo que se relaciona con la disminución de la concentración plasmática de TG que ejercen estos fármacos³³. Las glitazonas estimulan la transcripción del gen de la LPL en el tejido adiposo, en este caso a través de la activación de PPAR γ ^{34,35}, pero a las dosis que se emplean para disminuir la resistencia a la insulina en diabéticos del tipo 2 la trascendencia de este efecto sobre los TG circulantes es poco importante.

Por otro lado, los AG ω -3 incrementan el aclaramiento de los TG, habiéndose propuesto que este efecto estaría mediado por

el aumento de la expresión de la LPL inducido por PPAR γ en el tejido adiposo³⁶. Así pues, al efecto hipotrigliceridemiante de las dietas ricas en AG ω -3 parece contribuir tanto una menor síntesis y secreción hepática de VLDL, comentada anteriormente, como un mayor catabolismo plasmático de dichas partículas.

En los macrófagos, que expresan ambos tipos de PPAR, tanto los fibratos como las glitazonas activan la transcripción del gen de la LPL³⁷. Ahora bien, es pertinente reseñar que las consecuencias metabólicas de la estimulación de la expresión de esta enzima en los macrófagos y en los adipocitos no están esclarecidas, puesto que, si bien la activación de los respectivos PPAR incrementa la cantidad del ARNm de la LPL en estas células en cultivo, la secreción de enzima activa al medio se ve disminuida, posiblemente debido a una interferencia en el procesamiento intracelular de la misma^{37,38}.

Ya se ha comentado que la apo C-II es el cofactor de la LPL³⁹ y en su ausencia, los TG de QM y VLDL no son hidrolizados eficientemente en el plasma. Esto se comprueba tanto en ratones manipulados genéticamente como en pacientes con formas mutantes de esta proteína, los cuales manifiestan una hipertrigliceridemia parangonable con la deficiencia de LPL⁴⁰. Por lo tanto, la presencia de apo C-II en las lipoproteínas es necesaria para que actúe sobre ella la LPL. No obstante, no se ha podido demostrar una relación entre cambios moderados de la concentración plasmática de esta apolipoproteína y la tasa de hidrólisis de los TG, por lo que no se le puede asignar un papel modulador en condiciones fisiológicas.

La apo C-III es la más abundante de las apolipoproteínas C y su función parece ser la de inhibir la acción de la LPL. Así, el enriquecimiento *in vitro* de las lipoproteínas con apo C-III retrasa la hidrólisis de sus TG⁴¹, mientras que en la deficiencia en esta apo-

lipoproteína se observa, por el contrario, una acelerada hidrólisis de los TG del plasma⁴². Por lo tanto, la cantidad de apo C-III presente en una lipoproteína determina la tasa de hidrólisis de sus TG a cargo de la LPL. La expresión de apo C-III está modulada negativamente por el factor de transcripción PPAR α (véase más adelante), lo que explica, al menos en parte, la acción hipolipemiente de los fibratos, que son activadores de esos receptores⁴³. Recientemente se ha descrito que una nueva apolipoproteína, la A-V, es crítica para la hidrólisis de los TG plasmáticos⁴⁴. Así, los ratones genéticamente nulos para la apo A-V y los humanos con formas mutantes de esta apolipoproteína presentan hipertrigliceridemia⁴⁵. La apo A-V parece expresarse exclusivamente en el hígado, pero circula asociada a QM, VLDL y HDL. El mecanismo probable de activación de la lipólisis de las lipoproteínas por la apo A-V es su actuación como ligando para la interacción de aquéllas con los HSPG^{46,47} e incluso con la GPIHBP1 del endotelio³¹, ubicando, por tanto, la partícula en las proximidades de la LPL. No obstante, no puede descartarse una acción directa sobre la propia LPL. Un aspecto llamativo y todavía no resuelto de la apo A-V es que ejerza tal influencia sobre el catabolismo de los TG a pesar de su escasa concentración plasmática (se ha estimado la presencia de una molécula de apo A-V por cada 24 partículas VLDL). Por ello, se ha propuesto que tras la lipólisis mediada por la LPL, la apo A-V se disociaría de la partícula y se transferiría bien a otra lipoproteína rica en TG, facilitando así la lipólisis de la misma, bien a las HDL, que, a su vez, la donarían a nuevas lipoproteínas ricas en TG cuando su número aumentase en la circulación⁴⁸.

Eliminación de las partículas remanentes del plasma

La presencia de apo E permite a las partículas remanentes ser reconocidas por los receptores hepáticos, como son el receptor

de LDL (rLDL), principal mecanismo implicado en este proceso, y el receptor relacionado con el rLDL (LRP), que median su captación por endocitosis y, con ello, su eliminación final del plasma (**fig. 1**). En el caso de las VLDL residuales, la apo B-100 que contienen también puede interactuar con el rLDL mediante un epítipo no presente en la apo B-48. A pesar de lo dicho, el hecho de que en la deficiencia de rLDL no se altere el aclaramiento de las lipoproteínas remanentes pone de manifiesto la relevancia de otros mecanismos alternativos, incluido el LRP. Para la unión de las remanentes a esos receptores es crucial la pérdida previa de apolipoproteínas C, ya que un exceso de éstas se opone a dicho reconocimiento⁴⁹. La partícula remanente puede llevar asociada, además, LPL, la cual, tras su acción sobre la partícula precursora, se ha desprendido del endotelio y viaja con aquélla hasta el hígado, donde será captada y degradada conjuntamente con la partícula.

No obstante, una vez en el hígado existen determinados condicionantes para que se lleve a cabo la captación del remanente. Por un lado, la acción de la lipasa hepática endotelial (HL) sobre los fosfolípidos de la lipoproteína expone la apo E adecuadamente en la superficie de la misma. Por otro lado, la partícula debe ser suficientemente pequeña como para poder penetrar en el espacio de Disse, donde será retenida. Esta retención es propiciada por diversas moléculas que tapizan la superficie de los hepatocitos. Así, los HSPG pueden interactuar con la apo E o incluso la LPL de las partículas remanentes⁵⁰. La HL, que también se encuentra en esta ubicación anclada a los HSPG, puede hacer de puente de unión entre éstos y la partícula lipoproteica. Además, los HSPG tienen asociada apo E sintetizada y secretada en forma libre por los hepatocitos, la cual puede incorporarse a las lipoproteínas del entorno, proceso que no sólo facilita el anclaje de la partícula en la proximidad de sus receptores, sino que también favorece la interacción directa con el LRP⁵¹. Según lo

expuesto, se comprende que en la deficiencia de HL se acumulen lipoproteínas remanentes, ocasionando una hiperlipoproteinemia del tipo III, similar al que puede presentarse en la deficiencia de apo E o en la homocigosis para la isoforma E2.

Conversión de las VLDL en IDL y LDL

Parte de las VLDL (en torno al 50%) sufren un catabolismo adicional en el plasma y dan lugar a IDL. En esta conversión, además de la LPL, también parece implicada la CETP, que transfiere ésteres de colesterol desde las VLDL pequeñas y ricas en estos lípidos, a las VLDL de mayor tamaño, y TG en el sentido contrario (fig. 1). La acción simultánea de la LPL sobre los TG transferidos a las VLDL pequeñas favorece una mayor reducción del tamaño de la partícula⁵². De esta manera, las VLDL llegan a superar la densidad de 1,006 kg/l, que es la que establece el límite con las IDL. Estas lipoproteínas, que son realmente remanentes de las VLDL, son captadas por el hígado mediante los mismos mecanismos expuestos anteriormente. No obstante, buena parte de las IDL permanecen en la circulación, y acabarán dando lugar a las LDL ($d = 1,019-1,063 \text{ kg/l}$)²⁹, cuyo componente mayoritario son ya los ésteres de colesterol y las cuales conservan la misma dotación de apo B-100 que se encontraba originalmente en las VLDL. En esta conversión, las IDL sufren la acción lipolítica de la HL, enzima que cataliza, así mismo, la producción de LDL gradualmente más pequeñas⁵³. Esta remodelación acarrea la pérdida prácticamente total de las apolipoproteínas C y E, con lo que la apo B-100 pasa a adquirir el protagonismo como ligando para mediar la captación, mayoritariamente hepática, de las partículas derivadas (fig. 1).

En condiciones fisiológicas normales menos de la mitad de las VLDL producidas por el hígado acaba convirtiéndose en LDL. Los factores que determinan el grado de conversión de las VLDL en

LDL no están completamente establecidos. La relación entre la apo E y apo C puede condicionar la probabilidad de captación (relación alta) frente a conversión en LDL (relación baja). De cualquier forma, el destino metabólico de las VLDL puede estar determinado en gran medida por las características de las partículas producidas por el hígado. Este órgano puede secretar de manera simultánea VLDL de distinto tamaño y composición. Las VLDL grandes, que suelen contener más moléculas de apo E, se extraen del plasma mayoritariamente sin dar lugar a LDL, mientras que las VLDL pequeñas se transforman eficientemente en LDL. Esto ilustra el concepto de canalización metabólica, según el cual partículas distintas tienen un devenir metabólico diferente^{29,54}.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN IMPLICADOS EN LA HOMEOSTASIA LIPÍDICA

Gran parte de los mecanismos implicados en el mantenimiento de la homeostasia lipídica consiste en la regulación de la expresión génica de proteínas clave en el metabolismo de los lípidos. Esta regulación se efectúa mediante factores de transcripción que se activan en respuesta a la variación de las concentraciones celulares de AG, esteroides y ácidos biliares, y cuyas acciones tienen como finalidad mantener el aporte de lípidos para la célula, y prevenir a la vez los efectos tóxicos de una sobrecarga de los mismos. Dentro de estos factores deben mencionarse los SREBP, que se activan en respuesta a la disminución del contenido celular de colesterol y regulan la expresión de multitud de genes implicados en la homeostasia lipídica, así como los receptores nucleares LXR (*liver X receptor*), FXR (*farnesoid X receptor*) y PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), que forman heterodímeros con el también receptor nuclear RXR (*retinoid X receptor*) para regular la expresión génica.

SREBP

Existen 3 isoformas de SREBP: SREBP-1a y -1c, que proceden de un mismo gen, y SREBP-2. Todos ellos se activan en respuesta a un descenso del contenido de colesterol libre en el RE, que induce la disociación entre las proteínas SCAP y, por otro lado, INSIG 1 o INSIG 2. Esto posibilita que las SREBP sean transportadas al aparato de Golgi unidas a SCAP, donde son escindidas por las proteasas S1P y S2P, para dar lugar al péptido activo que viaja al núcleo e interactúa con los elementos SRE presentes en los promotores de los genes diana⁵⁵. La SREBP-2 estimula principalmente la transcripción de genes relacionados con la biosíntesis del colesterol y el rLDL. La SREBP-1a y, especialmente, SREBP-1c, que es la forma de SREBP-1 predominante en la mayoría de los tejidos, regulan fundamentalmente la síntesis de AG, TG y fosfolípidos⁵⁶. La insulina estimula la expresión de SREBP-1c, por lo que ésta actúa como mediadora del efecto lipogénico de aquélla⁵⁶. Los AG poliinsaturados inhiben la lipogénesis mediante la disminución de la cantidad de SREBP-1 activa²⁰. Cabe señalar que SREBP-1c se identificó inicialmente en la rata y se denominó “factor 1 de determinación y diferenciación de adipocitos”, o ADD1, por su implicación en la adipogénesis⁵⁷.

LXR

Existen dos formas: LXR α , que abunda en hígado, y LXR β , que es prácticamente ubicua. La LXR también funciona como un sensor del contenido celular de colesterol, pero en este caso, su activación favorece la eliminación del exceso de colesterol de las células⁵⁸. Como ligandos agonistas se encuentran diversos oxisteroles, derivados del colesterol o precursores de éste, así como ciertos intermediarios en la biosíntesis de colesterol (desmosterol y zimosterol)⁵⁹. El papel de los LXR es muy amplio, regulando

la síntesis de sales biliares (CYP7A1), el eflujo de colesterol (ABCA1, ABCG1 y apo E) y de fitosteroles (ABCG5/8), la hidrólisis de los TG de las lipoproteínas (LPL) y el intercambio de lípidos entre ellas (CETP), en todos estos casos activando dichos procesos⁶⁰. Por lo tanto, LXR coordina el transporte reverso de colesterol y la subsiguiente excreción hepática de éste mediante la estimulación de varios procesos consecutivos: la exportación del colesterol excedente en los tejidos periféricos, su transferencia desde las HDL a las VLDL para una más eficiente cesión al hígado, y, finalmente, su vertido a la bilis.

El LXR también estimula la lipogénesis, bien directamente, bien mediante el aumento de la expresión de factores de transcripción lipogénicos, como son SREBP-1c y ChREBP⁶¹⁻⁶³. El ChREBP es un factor sensible a la concentración de glucosa y promueve la lipogénesis a partir de hidratos de carbono. Por lo tanto, un aumento en el contenido hepático de colesterol puede resultar también en la estimulación de la síntesis de AG y acilglicéridos. Pero, además, dado que recientemente se ha demostrado que la glucosa es capaz de activar directamente a LXR⁶⁴, este factor resulta ser clave también para integrar los metabolismos glucídico y lipídico. Los AG sintetizados podrán emplearse en la esterificación de esteroides para facilitar su almacenamiento, o bien en la síntesis de TG para ser secretados conjuntamente con el colesterol a la circulación como integrantes de las VLDL. Este mecanismo pudiera ser responsable del incremento de la concentración plasmática de TG causada por el tratamiento de animales con agonistas de LXR⁶², aunque también se ha invocado como causa la disminución de la expresión de la apo A-V⁵⁸. Este efecto debe sopesarse a la hora de plantear la posible utilización terapéutica de los agonistas de LXR. Además, la conexión entre LXR y SREBP-1c pudiera explicar la observación de que la disminución del colesterol hepático en hámsters tratados con lovastatina y colestipol (un secuestrador de ácidos biliares) se acompañe de una reducción en la cantidad de SREBP-1, amén del

esperado aumento en la de SREBP-2⁶⁵. Relacionado con lo anterior, se conoce que los AG poliinsaturados actúan como antagonistas de LXR, lo que podría explicar el efecto hipotrigliceridemiante de aquéllos al inhibirse la expresión de SREBP-1c²¹.

FXR

FXR controla la homeostasia de los ácidos biliares y actúa como un sensor de estos compuestos, por lo que se expresa abundantemente en el sistema enterohepático⁵⁸. Sus principales ligandos naturales son los ácidos quenodesoxicólico, que es su activador más potente, y cólico. La activación de FXR determina la inhibición de la síntesis hepática de los propios ácidos biliares mediante la represión de la transcripción de los genes de la CYP7A1 y la estero1 12 α -hidroxilasa (CYP8B1)^{58,66}. En compensación, FXR estimula la circulación enterohepática de las sales biliares, aumentando la expresión del transportador ABCB11, o BSEP, hepático y del transportador intestinal I-BABP^{58,66}.

Al igual que los otros receptores nucleares, FXR regula la expresión de proteínas relevantes en el metabolismo lipoproteico. Es el caso de la apo C-II, que la aumenta, y la apo C-III, que la disminuye, lo que implica a FXR en el metabolismo plasmático de los TG⁵⁸. En consonancia con ello, la administración de ligandos de FXR a roedores produce una disminución de la concentración de los TG circulantes. La FXR también inhibe la expresión de SREBP-1c, oponiéndose a LXR. El significado fisiológico de la conexión que FXR propicia entre el metabolismo de los ácidos biliares y el de los acilglicéridos no es inmediato⁶⁶.

PPAR

Existen 3 subtipos de PPAR, α , γ y δ (también denominado β), los cuales son críticos en la regulación del balance energético y,

en lo que respecta al metabolismo lipídico, tienen un papel fundamental en la homeostasia de los AG. Estos receptores tienen como ligandos naturales a AG poliinsaturados y productos derivados de éstos, como los eicosanoides y, en el caso particular de PPAR γ , la 15-desoxi- Δ -12,14-prostaglandina J2. Los PPAR también son activados por agentes sintéticos utilizados terapéuticamente, como son los fibratos, activadores de PPAR α , y las glitazonas, activadoras de PPAR γ . Si bien para todos los PPAR se ha descrito una posible influencia sobre la concentración de TG circulantes⁶⁷, sólo con PPAR α se observa regularmente un efecto hipotrigliceridemiante y se han establecido los mecanismos responsables. De hecho, PPAR α constituye una diana farmacológica en el tratamiento de la hipertrigliceridemia^{68,69}. La PPAR α se expresa mayoritariamente en el hígado, riñón, corazón, músculo y mucosa intestinal, donde regula el catabolismo de los AG. Así, la activación de PPAR α estimula la expresión de varias proteínas transportadoras para la captación de AG por células y, subsiguientemente, orgánulos intracelulares, así como la expresión de enzimas de la β -oxidación peroxisomal y la ω -oxidación microsomal de dichos lípidos. Además, en la mitocondria PPAR α incrementa la ω -oxidación y la cetogénesis^{70,71}. Obviamente, estos efectos reducen la disponibilidad de AG para la síntesis de TG y, por ende, la secreción de lipoproteínas ricas en éstos. Pero, además, PPAR α regula directamente la transcripción de genes implicados en el catabolismo de estas lipoproteínas. Así, la activación de PPAR α por fibratos reduce la expresión de la apo C-III, la cual, como se ha expuesto anteriormente, retrasa la lipólisis y la extracción desde el plasma de las lipoproteínas ricas en TG. También se ha observado que este receptor nuclear activa la expresión de la LPL por el hígado de rata, órgano que no sintetiza esta enzima de manera constitutiva en la edad adulta^{68,72}. Además, recientemente se ha demostrado que PPAR α incrementa la expresión hepática de apo A-V^{73,74}, la cual estimula la lipólisis mediada por

la LPL. Por lo tanto, PPAR α promueve el catabolismo de los TG lipoproteicos y la captación y oxidación de los AG resultantes, principalmente por el hígado.

RELACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS CON LA ARTEROSCLEROSIS

El posible papel de los TG circulantes en la arteriosclerosis ha sido extensamente debatido. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y clínicos están aportando cada vez más evidencias que apoyan la idea de que la hipertrigliceridemia o bien las lipoproteínas remanentes constituyen factores de riesgo independientes para padecer enfermedad cardiovascular (ECV)⁷⁵⁻⁷⁷ (véase cap. 2).

Es evidente que las VLDL pueden tener una implicación indirecta en la aterogénesis, puesto que, además de ser éstas las precursoras de las LDL, una elevada concentración de TG se asocia a una acumulación de LDL pequeñas y densas y una menor concentración de colesterol de HDL, hechos éstos que predisponen, en sí mismos, a presentar ECV. Ésta es la situación habitualmente observada, por ejemplo, en individuos con diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. Pero también existen datos que sugieren que las lipoproteínas ricas en TG pueden tener una implicación directa. Desde un punto de vista ultraestructural, buena parte del debate acerca de su posible implicación directa se ha centrado en la capacidad de estas partículas para atravesar la barrera endotelial, y se ha considerado inicialmente que el gran tamaño de VLDL, y sobre todo QM, no lo haría posible. Zilversmit fue pionero en proponer un papel directo de dichas lipoproteínas en la aterogénesis al encontrar una clara correlación positiva entre la actividad de la LPL y el contenido de colesterol en la pared aórtica de conejos⁷⁸. Según su hipótesis, las lipoproteínas ricas en

TG se adherirían al endotelio, o bien a áreas dañadas de la pared vascular, donde la LPL hidrolizaría estos lípidos de manera que, al reducir el tamaño de la partícula, facilitaría su acceso al espacio subendotelial. Estos resultados son compatibles con observaciones posteriores que mostraron que los remanentes de VLDL y QM pueden penetrar y ser retenidos en la pared arterial^{79,80}. Los mecanismos precisos para el tránsito de estas partículas a través de la pared endotelial no están escleridos, pudiendo tratarse de un proceso de transcitosis o bien infiltración a través del espacio intercelular. La lipólisis de estas partículas puede continuar en la íntima arterial en virtud de la acción de la LPL secretada por los macrófagos allí presentes⁸¹. Los AG liberados pueden ser captados por el macrófago y posteriormente reesterificados. Pero, además, la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG facilita la captación de la propia partícula por el macrófago, puesto que éste posee diversos receptores capaces de reconocer los remanentes de VLDL y QM, entre los que se encuentran, aparte del rLDL, diversos receptores no regulados por el contenido celular de colesterol^{82,83}. Los anteriores mecanismos conducen, en definitiva, a la deposición de lípidos neutros en el citoplasma del macrófago, adquiriendo éste el aspecto de célula espumosa, e incluso a la muerte celular, fenómenos ambos que acontecen en las lesiones ateroscleróticas. Además, las lipoproteínas ricas en TG pueden estimular el reclutamiento de monocitos en la pared vascular, ya que incrementan la expresión de MCP-1 por las células endoteliales y musculares lisas así como la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 y la consiguiente adhesión de monocitos al endotelio^{76,77}. También se poseen evidencias de que las partículas remanentes aumentan el estrés oxidativo en las células endoteliales, lo cual induce la expresión de genes proinflamatorios como los de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6⁷⁶. Por otra parte, las lipoproteínas ricas en TG pueden, al igual que las LDL, sufrir modificaciones oxidativas y así contribuir a la arteriosclerosis⁸⁴.

Todos estos procesos pueden adquirir una particular relevancia en la fase posprandial, en la que se produce un considerable aumento transitorio de los TG plasmáticos, y no sólo debido a la presencia de QM, sino también al aumento de la concentración de VLDL, ya que ambos tipos de lipoproteínas compiten por la lipólisis intravascular mediada por la LPL. A favor de esta visión, tras una ingesta rica en grasas los pacientes con ECV muestran una mayor magnitud de la lipemia posprandial que los no afectados, lo cual es indicativo de que en los primeros el catabolismo de estas lipoproteínas es deficiente, y aumenta así el potencial aterogénico de éstas⁸⁵.

Bibliografía

1. Shen H, Howles P, Tso P. From interaction of lipidic vehicles with intestinal epithelial cell membranes to the formation and secretion of chylomicrons. *Adv Drug Del Rev* 2001;50:S103-S125.
2. Altmann SW, Davis HR, Jr., Zhu LJ, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
3. Davis HR, Jr., Zhu LJ, Hoos LM, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:33586-92.
4. van-Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol* 2001;415:79-84.
5. Temel RE, Gebre AK, Parks JS, Rudel LL. Compared with Acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase (ACAT) 1 and lecithin:cholesterol acyltransferase, ACAT2 displays the greatest capacity to differentiate cholesterol from sitosterol. *J Biol Chem* 2003;278:47594-601.
6. Lee M-H, Lu K, Hazard S, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nature Genet* 2001;27:79-83.

7. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290.
8. Fernandez C, Suarez Y, Ferruelo AJ, Gomez-Coronado D, Lasuncion MA. Inhibition of cholesterol biosynthesis by Delta22-unsaturated phytosterols via competitive inhibition of sterol Delta24-reductase in mammalian cells. *Biochem J* 2002;366:109-19.
9. Chan L. RNA editing: exploring one mode with apolipoprotein B mRNA. *Bioessays* 1993;15:33-41.
10. Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:151-7.
11. Wetterau JR, Lin MC, Jamil H. Microsomal triglyceride transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 1997;1345:136-50.
12. Gusarova V, Seo J, Sullivan ML, Watkins SC, Brodsky JL, Fisher EA. Golgi-associated maturation of very low density lipoproteins involves conformational changes in apolipoprotein B, but is not dependent on apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2007;282:19453-62.
13. Jiang XC, Qin S, Qiao C, et al. Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency. *Nat Med* 2001;7:847-52.
14. Green PH, Glickman RM. Intestinal lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1981;22:1153-73.
15. Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta* 1999;1440:1-31.
16. Watts GF, Naoumova RP, Kelly JM, Riches FM, Croft KD, Thompson GR. Inhibition of cholesterologenesis decreases hepatic secretion of apoB-100 in normolipidemic subjects. *Am J Physiol* 1997;273:E462-70.
17. Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, et al. The magnitude of decrease in hepatic very low density lipoprotein apolipoprotein B secretion is determined by the extent of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition in miniature pigs. *Endocrinology* 1999;140:5293-302.
18. Kummrow E, Hussain MM, Pan M, Marsh JB, Fisher EA. Myristic acid increases dense lipoprotein secretion by inhibiting apoB degradation and triglyceride recruitment. *J Lipid Res* 2002;43:2155-63.
19. Pan M, Cederbaum AI, Zhang YL, Ginsberg HN, Williams KJ, Fisher EA. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest* 2004;113:1277-87.

20. Yahagi N, Shimano H, Hasty AH, et al. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 1999;274:35840-4.
21. Yoshikawa T, Shimano H, Yahagi N, et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein 1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J Biol Chem* 2002;277:1705-11.
22. White DA, Bennett AJ, Billett MA, Salter AM. The assembly of triacylglycerol-rich lipoproteins: an essential role for the microsomal triacylglycerol transfer protein. *Br J Nutr* 1998;80:219-29.
23. Twisk J, Gillian Daniel DL, Tebon A, Wang L, Barrett PH, Attie AD. The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion. *J Clin Invest* 2000;105:521-32.
24. Schonfeld G. The hypobetalipoproteinemias. *Annu Rev Nutr* 1995;15:23-34.
25. Chan L. Apolipoprotein B, the major protein component of triglyceride-rich and low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1992;267:25621-4.
26. Schonfeld G, Lin X, Yue P. Familial hypobetalipoproteinemia: genetics and metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1372-8.
27. Shoulders CC, Stephens DJ, Jones B. The intracellular transport of chylomicrons requires the small GTPase, Sar1b. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:191-7.
28. Kane JP, Haverl RJ. Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. 1995:1853-1888.
29. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542-56.
30. Kolset SO, Salmivirta M. Cell surface heparan sulfate proteoglycans and lipoprotein metabolism. *Cell Mol Life Sci* 1999;56:857-70.
31. Beigneux AP, Davies BS, Gin P, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab* 2007;5:279-91.
32. Gómez-Coronado D, Sáez GT, Lasunción MA, Herrera E. Different hydrolytic efficiencies of adipose tissue lipoprotein lipase on very-low-density lipoprotein subfractions separated by heparin-Sepharose chromatography. *Biochim Biophys Acta* 1993;1167:70-8.

33. de Man FH, de Beer F, van der Laarse A, et al. The hypolipidemic action of bezafibrate therapy in hypertriglyceridemia is mediated by upregulation of lipoprotein lipase: no effects on VLDL substrate affinity to lipolysis or LDL receptor binding. *Atherosclerosis* 2000;153:363-71.
34. Auwerx J, Schoonjans K, Fruchart JC, Staels B. Regulation of triglyceride metabolism by PPARs: fibrates and thiazolidinediones have distinct effects. *J Atheroscler Thromb* 1996;3:81-9.
35. Rieusset J, Auwerx J, Vidal H. Regulation of gene expression by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma with rosiglitazone (BRL 49653) in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;265:265-71.
36. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:391-409.
37. Gbaguidi FG, Chinetti G, Milosavljevic D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists decrease lipoprotein lipase secretion and glycated LDL uptake by human macrophages. *FEBS Lett* 2002; 512:85-90.
38. Ranganathan S, Kern PA. Thiazolidinediones inhibit lipoprotein lipase activity in adipocytes. *J Biol Chem* 1998;273:26117-22.
39. Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL. Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem* 1990;265:4266-72.
40. Okubo M, Hasegawa Y, Aoyama Y, Murase T. A G+1 to C mutation in a donor splice site of intron 2 in the apolipoprotein (apo) C-II gene in a patient with apo C-II deficiency. A possible interaction between apo C-II deficiency and apo E4 in a severely hypertriglyceridemic patient. *Atherosclerosis* 1997;130:153-60.
41. Lambert DA, Catapano AL, Smith LC, Sparrow JT, Gotto AM. Effect of the apolipoprotein C-II/C-III1 ratio on the capacity of purified milk lipoprotein lipase to hydrolyse triglycerides in monolayer vesicles. *Atherosclerosis* 1996;127:205-12.
42. Jong MC, Havekes LM. Insights into apolipoprotein C metabolism from transgenic and gene-targeted mice. *Int J Tissue React* 2000;22:59-66.
43. Fruchart JC, Staels B, Duriez P. The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:83-92.

44. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001;294:169-73.
45. Wong K, Ryan RO. Characterization of apolipoprotein A-V structure and mode of plasma triacylglycerol regulation. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:319-24.
46. Merkel M, Loeffler B, Kluger M, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem* 2005;280:21553-60.
47. Lookene A, Beckstead JA, Nilsson S, Olivecrona G, Ryan RO. Apolipoprotein A-V-heparin interactions: implications for plasma lipoprotein metabolism. *J Biol Chem* 2005;280:25383-7.
48. Merkel M, Heeren J. Give me A5 for lipoprotein hydrolysis! *J Clin Invest* 2005;115:2694-6.
49. Gómez-Coronado D, Lasunción MA, Herrera E. Lipoproteínas transportadores de triglicéridos (II). *Clín Invest Arteriosclerosis* 1989;1:116-129.
50. Merkel M, Kako Y, Radner H, et al. Catalytically inactive lipoprotein lipase expression in muscle of transgenic mice increases very low density lipoprotein uptake: direct evidence that lipoprotein lipase bridging occurs in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:13841-6.
51. Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res* 1999;40:1-16.
52. Deckelbaum R, Olivecrona T, Eisenberg S. Reverse modification of human plasma low density lipoprotein toward triglyceride-rich precursors: a mechanism for losing excess cholesterol ester. *Arteriosclerosis* 1981;1:83.
53. Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta* 1999;286:243-55.
54. Myant NB. LDL: origin and metabolism. En *Cholesterol metabolism, LDL, and the LDL receptor*, págs. 184-232. Editor N.B. Myant. Academic Press. Londres. 1990.
55. Goldstein JL, DeBose-Boyd RA, Brown MS. Protein sensors for membrane sterols. *Cell* 2006;124:35-46.
56. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-31.

57. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997;89:331-340.
58. Kalaany NY, Mangelsdorf DJ. LXRS and FXR: the yin and yang of cholesterol and fat metabolism. *Annu Rev Physiol* 2006;68:159-91.
59. Yang C, McDonald JG, Patel A, et al. Sterol intermediates from cholesterol biosynthetic pathway as liver X receptor ligands. *J Biol Chem* 2006;281:27816-26.
60. Zhang Y, Repa JJ, Gauthier K, Mangelsdorf DJ. Regulation of lipoprotein lipase by the oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *J Biol Chem* 2001;276:43018-24.
61. Repa JJ, Liang G, Ou J, et al. Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev* 2000;14:2819-30.
62. Schultz JR, Tu H, Luk A, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev* 2000;14:2831-8.
63. Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem* 2007;282:743-51.
64. Mitro N, Mak PA, Vargas L, et al. The nuclear receptor LXR is a glucose sensor. *Nature* 2007;445:219-23.
65. Edwards PA, Ericsson J. Sterols and isoprenoids: signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Annu Rev Biochem* 1999;68:157-185.
66. Edwards PA, Kast HR, Anisfeld AM. BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *J Lipid Res* 2002;43:2-12.
67. Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Influencia de los activadores de PPAR sobre el metabolismo lipídico. *Cardiovascular Risk Factors* 2005;14:297-308.
68. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:159-66.
69. Torra IP, Chinetti G, Duval C, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:245-254.

70. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1996;26:93-109.
71. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294:1866-70.
72. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:245-57.
73. Vu-Dac N, Gervois P, Jakel H, et al. Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor α activators. *J Biol Chem* 2003;278:17982-5.
74. Prieur X, Coste H, Rodriguez JC. The human apolipoprotein AV gene is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor- α and contains a novel farnesoid X-activated receptor response element. *J Biol Chem* 2003;278:25468-80.
75. Brewer HB, Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999;83:3F-12F.
76. Twickler T, Dallinga-Thie GM, Chapman MJ, Cohn JS. Remnant lipoproteins and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:140-7.
77. Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:110-5.
78. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-85.
79. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1767-74.
80. Proctor SD, Mamo JC. Retention of fluorescent-labelled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall—evidence that plaque cholesterol may be derived from post-prandial lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1998;28:497-503.
81. Babaev VR, Fazio S, Gleaves LA, Carter KJ, Semenkovich CF, Linton MF. Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in vivo. *J Clin Invest* 1999;103:1697-705.

82. Koo C, Wernette-Hammond ME, Garcia Z, et al. Uptake of cholesterol-rich remnant lipoproteins by human monocyte-derived macrophages is mediated by low density lipoprotein receptors. *J Clin Invest* 1988; 81:1332-40.
83. Gianturco SH, Bradley WA. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: cellular aspects. *Clin Cardiol* 1999;22:117-14.
84. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta* 2006;367:36-47.
85. López-Miranda J, Williams C, Lairon D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr* 2007;98:458-73.

CAPÍTULO II

Triglicéridos y riesgo cardiovascular: desde los estudios epidemiológicos y experimentales a los ensayos clínicos

CARLOS BROTONS CUIXART
Unidad de Epidemiología. EAP Sardenya. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

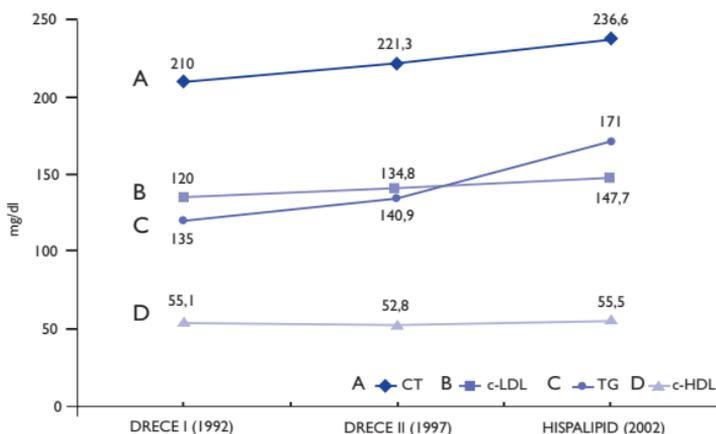
En este capítulo se analiza la evidencia científica sobre el papel de los triglicéridos y el riesgo cardiovascular. Específicamente, se revisa la prevalencia de la hipertrigliceridemia a partir de datos procedentes de estudios españoles y de otros países; la evidencia científica de la relación entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad coronaria según los estudios analíticos de cohortes, y finalmente, se revisan aquellos ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas que directa o indirectamente han evaluado una intervención para reducir los valores de triglicéridos y su relación con los accidentes cardiovasculares.

PREVALENCIA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Según los datos del último informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis de 2007¹, la evolución de los valores medios

de triglicéridos en pacientes adultos de 35-65 años en España ha aumentado desde el año 1992 al año 2002 una media de 135 a 171 mg/dl, según datos procedentes de los estudios DRECE e HISPALIPID (**fig. 1**).

Figura 1. Evolución de los valores medios de lípidos séricos en pacientes adultos de 35-65 años en España.



Fuente: Gómez-Gerique et al, 1999; Gutiérrez Fuentes et al, 2000; Vegazo et al, 2006 (Informe SEA 2007).

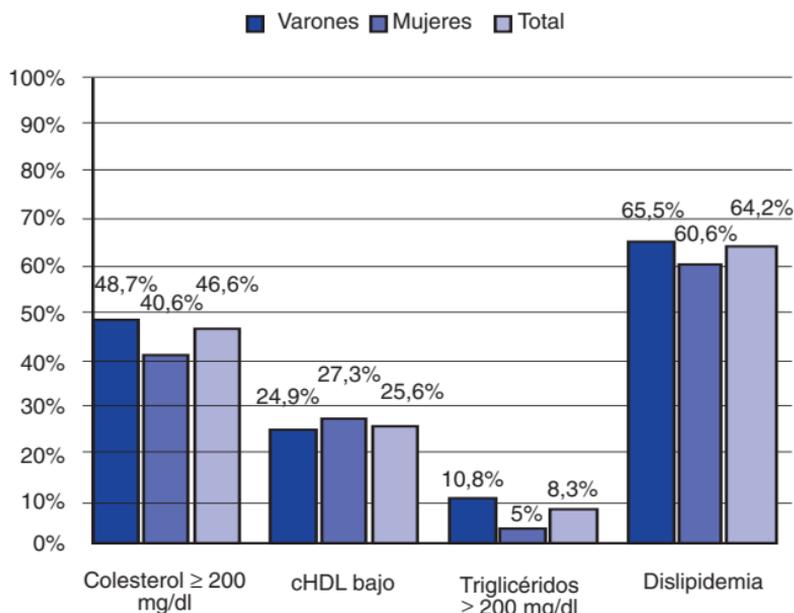
En otro estudio realizado en población laboral española (estudio IBERMUTUAMUR²) en el que se estudiaron más de 216.000 trabajadores, entre mayo de 2004 y marzo de 2005, la media de la concentración de triglicéridos fue más baja que en los anteriores estudios al tratarse de una población más joven, y claramente más elevada en varones (121 mg/dl) que en mujeres (77 mg/dl) (**tabla 1**). En este mismo estudio el porcentaje de individuos con triglicéridos superiores a 200 mg/dl fue de 8,3% (11% en hombres y 3,5% en mujeres) (**fig. 2**).

Tabla 1. Concentraciones de lípidos séricos en la población laboral española. Estudio IBERMUTUAMUR

	Varones (n = 158.593) (media ± DE)	Mujeres (n = 58.321) (media ± DE)	Total (n = 216.914) (media ± DE)
Edad (años)	37,0 ± 11,2	34,9 ± 9,6	36,4 ± 10,8
Colesterol total (mg/dl)	201,2 ± 44,1	193,7 ± 36,1	199,2 ± 42,2
cHDL (mg/dl)	47,1 ± 10,9	58,0 ± 12,9	50,1 ± 12,4
cLDL (mg/dl)	129,9 ± 35,0	120,5 ± 30,8	127,4 ± 34,2
Triglicéridos (mg/dl)	121,1 ± 89,8	77,5 ± 41,9	109,4 ± 82,2

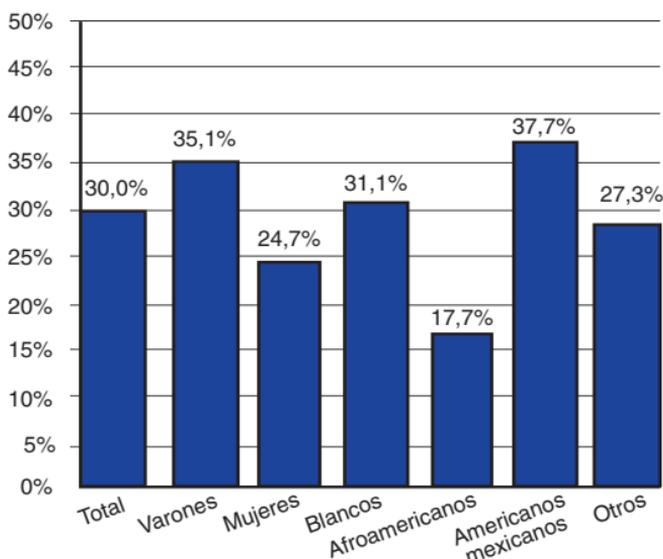
cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad.

Figura 2. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. Estudio IBERMUTUAMUR



En Estados Unidos la prevalencia de hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) a partir de los resultados del US National Health and Nutrition Examination Survey III realizado entre los años 1988-1994, en una muestra representativa de 8.814 individuos mayores de 20 años³ fue del 30% (35% en hombres y 25% en mujeres), y se observaron diferencias también entre razas (**fig. 3**).

Figura 3. Prevalencia de la hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) según el US National Health And Nutrition Examination Survey III, 1988-1994



ASOCIACIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA CON LA ENFERMEDAD CORONARIA

La primera vez que se observó una asociación entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad coronaria fue a partir de los estudios analíticos, fundamentalmente los estudios de cohortes. En

estos estudios, en el análisis univariante se observa una asociación independiente con la enfermedad coronaria. Sin embargo, los resultados del análisis multivariante son más conflictivos, y la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente en unos estudios y en otros no. A continuación se presentan algunos de los estudios más recientes donde ya se observó una asociación independiente en el análisis multivariante.

Estudio PROCAM

El PROCAM⁴ es un estudio de cohortes prospectivo, que incluyó una población de 17.437 hombres y 8.065 mujeres, en Alemania. Los resultados en el seguimiento a los 8 años muestran en el análisis multivariante, que el colesterol total, el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el unido a las de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos (transformación logarítmica) se correlacionaron significativamente ($p < 0,001$) con la presencia de episodios coronarios mayores.

Estudio de Baltimore

El estudio de Baltimore⁵ es un estudio de cohortes retrospectivo, de 350 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria mediante angiografía, seguidos durante 18 años. Los resultados del análisis multivariante ajustando por edad, sexo y uso de bloqueantes β muestran que los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 100 mg/dl tienen un riesgo relativo aumentado del 50% frente a los pacientes con valores inferiores a 100 mg/dl.

Estudio de Copenhague

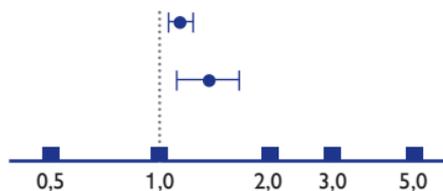
El estudio de Copenhague⁶ es un estudio de cohortes prospectivo en 2.906 varones sin enfermedad cardiovascular previa, de 8 años de seguimiento, en el que se observó que los pacientes en

el tercio medio de valores de triglicéridos tenían un riesgo aumentado del 50% de enfermedad coronaria relativo a los del tercio bajo, mientras que los pacientes del tercio superior tenían un riesgo aumentado del 120% relativo a los pacientes del tercio bajo, todo ellos después de ajustarlo por los factores de riesgo tradicionales, incluido el cHDL.

Metaanálisis de 17 estudios prospectivos

Se revisaron 17 estudios prospectivos de pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, incluyendo 46.413 hombres y 10.864 mujeres, seguidos durante 8,4 años los hombres y 11,4 años las mujeres⁷. Se observó que por cada aumento de 1 mmol/l (89 mg/dl) en los valores de triglicéridos el riesgo aumentaba en el 32% en hombres y en el 76% en mujeres. Después de ajustar por el cHDL y otros factores de riesgo en el análisis multivariante, el riesgo en los hombres era un 14% superior, y en las mujeres un 37% superior, ambos estadísticamente significativos: riesgo relativo en hombres 1,14 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,05-1,28) y riesgo relativo en mujeres de 1,37 (IC del 95%: 1,13-1,66). En la **figura 4** se puede observar gráficamente el resultado de los riesgos relativos en hombres y mujeres después de ajustarlo por otros factores.

Figura 4. Metaanálisis de estudios prospectivos de base poblacional



Riesgo relativo para cada mmol/l de aumento de triglicéridos en hombres es de 1,14 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,05-1,28) y en las mujeres de 1,37 (IC del 95%: 1,13-1,66).

Metaanálisis de 29 estudios prospectivos

Un reciente metaanálisis⁸ que agrupó los datos de 29 estudios prospectivos, acumulando una población de 262.525 participantes y 10.158 casos de enfermedad coronaria, mostró, después de ajustar por otros factores de riesgo, una atenuación de la asociación de la hipertrigliceridemia con la enfermedad coronaria, pero aun así estadísticamente significativa, cuando se comparaban los pacientes con valores de triglicéridos en el tercio inferior con aquellos del tercio superior (riesgo relativo de 1,72; IC del 95%: 1,56-1,90).

ENSAYOS CLÍNICOS QUE HAN EVALUADO LA RELACIÓN ENTRE LA REDUCCIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA Y LOS ACCIDENTES CARDIOVASCULARES

Estudios de prevención primaria

Estudio de la OMS

El estudio de la OMS⁹ es un ensayo clínico realizado en 15.745 hombres, donde se comparaba el clofibrato con placebo en un seguimiento de 5,3 años. Se observó en el grupo tratado con clofibrato una reducción de los triglicéridos de 48 mg/dl y del colesterol total de 27 mg/dl, ambos respecto al grupo control. Se observó una reducción del 25% del infarto de miocardio no mortal, aunque no hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular, e incluso se observó en el grupo intervención un aumento en la mortalidad total.

Estudio de Helsinki

El estudio de Helsinki¹⁰ es un ensayo clínico realizado en 4.081 hombres, en el que se comparó la administración de gemfibrozilo con placebo en un seguimiento de 5 años. Se observó una reducción de los triglicéridos del 43%, y una reducción significativa del 34% en la incidencia de enfermedad coronaria. En un análisis posterior¹¹ se observó una reducción significativa del 71% de la incidencia de enfermedad coronaria en los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 203 mg/dl y un cociente cLDL/cHDL mayor de 5.

Estudios de prevención secundaria

Coronary Drug Project

El Coronary Drug Project¹² es un ensayo clínico realizado en 8.341 hombres con infarto de miocardio, en el que se comparó la administración de estrógenos conjugados, clofibrato, dextrotiroxina sódica y ácido nicotínico, o placebo, o niacina o placebo. A los 5 años de seguimiento se observó una pequeña reducción de infarto de miocardio no mortal (8,9 frente a 12,2) sólo en el grupo tratado con ácido nicotínico, pero no se observaron diferencias en mortalidad total. A los 15 años de seguimiento (estudio ya abierto, no enmascarado) se observó una reducción significativa del 11% en la mortalidad total en el grupo tratado con ácido nicotínico.

Estudio BIP

El estudio BIP¹³ es un ensayo clínico realizado en 3.090 pacientes con infarto de miocardio o angina estable con valores altos de triglicéridos y/o bajos de cHDL, donde se comparó el bezafibrato con placebo durante 6 años, sin que se observara una reduc-

ción significativa de los episodios cardiovasculares. En los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, sí se observó una reducción significativa del 39,5% del infarto de miocardio mortal o no mortal y de la muerte súbita.

Estudio de Estocolmo

El estudio de Estocolmo¹⁴ es un ensayo clínico realizado en 555 pacientes con infarto de miocardio seguidos durante 5 años en el que se comparó la administración de clofibrato más ácido nicotínico con placebo. Se observó una reducción de los triglicéridos del 19%, y una reducción significativa del 26% en la mortalidad total (en pacientes con valores de triglicéridos superiores a 133 mg/dl).

Estudio VA-HIT

El estudio VA-HIT¹⁵ es un ensayo clínico realizado en 2.531 hombres con el diagnóstico de enfermedad coronaria y valores bajos de cHDL, donde se comparó gemfibrocilo con placebo durante un seguimiento de 5,1 años. Se observó una reducción de los triglicéridos del 31% y un aumento del 6% del cHDL. Se observó una reducción significativa del 24% en los episodios cardiovasculares (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal e ictus).

Estudio FIELD

El estudio FIELD¹⁶ es un ensayo clínico realizado en 9.795 pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio y diabetes, en el que se comparó fenofibrato con placebo, durante un seguimiento de 5 años. Se observó una reducción de los triglicéridos del 21,9%, una reducción del 11% (no significativo) de episodios coronarios, una reducción del 24% de episodios no mortales y una reducción significativa del 11% del total de episodios cardiovasculares.

Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Revisión sistemática de los diferentes fármacos hipolipemiantes

Se analizaron los datos de 97 ensayos clínicos tanto de prevención primaria como secundaria, acumulando información de 137.140 pacientes en el grupo intervención y 138.976 pacientes en el grupo control¹⁷. Los resultados observados aparecen en la **tabla 2**. La conclusión de este metaanálisis es que las estatinas y los ácidos grasos (AG) ω -3 son los más efectivos en reducir la mortalidad total.

Tabla 2. Resultados de metaanálisis de ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria

	Mortalidad total OR (IC 95%)	Mortalidad cardíaca OR (IC95%)	Mortalidad no cardiovascular OR (IC95%)
Estatinas	0,87 (0,81-0,94)	0,78 (0,72-0,84)	
Fibratos	1,00 (0,91-1,11)		1,13 (1,01-1,27)
Resinas	0,84 (0,66-1,08)	0,70 (0,50-0,99)	
Ácido nicotínico	0,96 (0,86-1,08)		
Ácidos grasos n-3	0,77 (0,63-0,94)	0,68 (0,52-0,90)	
Dieta	0,97 (0,91-1,04)		

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Metaanálisis de los ácidos ω -3

Se analizaron los datos de 36.913 pacientes, procedentes de 48 ensayos clínicos y 41 estudios de cohortes¹⁸. Se observó que no existe una clara evidencia que los suplementos dietéticos o de AG ω -3 modifiquen la mortalidad total (OR: 0,87; IC del 95%: 0,73-1,03) o los episodios cardiovasculares (OR: 0,95;

IC del 95%: 0,82-1,12) en pacientes con enfermedad cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular o de la población general. Los autores también concluyen que no existe evidencia de recomendar a los pacientes que abandonen los suplementos de AG ω -3.

El motivo de estos resultados fue que se incluyó un estudio de prevención primaria relativamente grande¹⁹ realizado en 3.114 hombres menores de 70 años, cuyos resultados fueron en dirección opuesta a la mayoría de estudios incluidos en el metaanálisis, y se observó que el riesgo de muerte cardíaca fue superior en los individuos a los que se les aconsejó tomar aceite de pescado que a los que no (RR ajustado: 1,26 [IC del 95%: 1,00-1,58]; $p = 0,047$), y también un riesgo de muerte súbita aumentado (RR: 1,54 [IC del 95%: 1,06-2,23]; $p = 0,025$). Los resultados de este estudio sin embargo se han puesto en entredicho, por problemas metodológicos²⁰.

Metaanálisis de estudios con fibratos²¹

Se identificaron 10 ensayos clínicos placebo-control, que acumulaban información de 36.489 pacientes de estudios con fibratos²¹ y se observó que éstos reducen significativamente el colesterol total y los triglicéridos en el 8 y el 30%, y aumentan el cHDL en el 9%. Los fibratos reducen de manera significativa el riesgo de infarto de miocardio no mortal en el 22%, sin que se encuentre un efecto sobre la mortalidad cardiovascular ni sobre la mortalidad total.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la hipertrigliceridemia es probable que vaya en aumento, debido al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de obesidad y de diabetes mellitus.

La hipertrigliceridemia se asocia de manera independiente al aumento del riesgo coronario, y al ajustarlo por otros factores de riesgo (sobre todo por el cHDL) esta asociación queda atenuada, aunque mantiene la significación estadística.

La disminución de la concentración de triglicéridos se asocia a una reducción de la morbimortalidad coronaria.

Debido a la asociación con otros factores de riesgo (cHDL bajo, resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión, síndrome metabólico) cualquier intervención para reducir los valores de triglicéridos debe ir precedida de la evaluación global del riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Villar F, Banegas JR, Donado J deM, Rodríguez F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.
2. Sánchez-Chaparro MA, Román García J, Calvo Bonacho E, Gómez Larios T, Fernández Meseguer A, Sáinz Gutiérrez JC, et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:421-30.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287:356-9.
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur H J* 1998;19 (Supp A):A2-11
5. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-term Study. *JACC* 1998;31:1252-125.
6. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischaemic heart disease :an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
7. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-8.

8. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerids and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
9. WHO Cooperative Trial on Primary Prevention on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978;40:1069-118.
10. Frick MH, Elo O, Haapa K. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
11. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37-45.
12. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. *JACC* 1986;8:1245-55.
13. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
14. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223:405-18.
15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
16. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
17. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:725-30.

18. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, CV disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-5.
19. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
20. Bersot T, Haffner S, Harris WS, Kellick K, Morris CH. Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. *J Fam Prac* 2006;suppl: S1-S8.
21. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007; 154:943- 53.

CAPÍTULO III

Hipertrigliceridemias primarias

JUAN DE DIOS GARCÍA DÍAZ
*Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid.*

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Como sucede con la mayoría de las enfermedades, la elevación patológica de las concentraciones de triglicéridos resulta del efecto, en diferente grado, de las características genéticas del individuo y de numerosos factores denominados ambientales, entre los que destacan la dieta, el estilo de vida y la exposición a tóxicos o fármacos. La presencia de una hipertrigliceridemia también puede ser consecuencia de una alteración metabólica debida a otra enfermedad; de tal manera que el trastorno lipídico es una manifestación más del espectro sindrómico de la misma¹. Cuando el exceso de triglicéridos se origina por una alteración directa en el metabolismo lipídico relacionada con los genes y proteínas que lo regulan se conoce como hipertrigliceridemia primaria². Sin embargo, es más frecuente que se deba a causas ambientales o a otra enfermedad previa, y producir así las hipertrigliceridemias secundarias. La importancia del adecuado reconocimiento de estas últimas, que serán tratadas en el próximo capítulo, es obvia, ya que para su corrección es prioritario el tratamiento de la causa³⁻⁵.

En la práctica el hallazgo una hipertrigliceridemia puede ser la única alteración del perfil lipídico (hipertrigliceridemia aislada) o

estar asociada a una elevación también de las concentraciones de colesterol (hiperlipidemia mixta). Ambas alteraciones lipídicas pueden compartir la misma etiología o, por el contrario, ser fenómenos independientes. En este segundo caso, es frecuente que la hipercolesterolemia tenga un origen genético, por ejemplo una hipercolesterolemia poligénica, y la hipertrigliceridemia sea de origen secundario (hiperlipidemia multifactorial). Sin embargo, también es posible que la elevación de triglicéridos y colesterol tengan un origen común, como sucede en la hiperlipidemia familiar combinada o, con una incidencia mucho menor, en la disbetalipoproteinemia (**tabla 1**). Finalmente, en un mismo paciente también puede coincidir una hipertrigliceridemia primaria con otras causas secundarias, lo que da lugar a un incremento de la concentración de estos lípidos.

Tabla 1. Clasificación de las hipertrigliceridemias primarias según su expresión fenotípica

Hipertrigliceridemia aislada (fenotipos I, IV y V de Fredrickson)

Hiperquilomicronemias primarias

Déficit familiar de LPL

Déficit familiar de apo C-II

Inhibidor familiar de la LPL

Déficit familiar de apolipoproteína A-V

Hipertrigliceridemia familiar

Hiperlipidemia familiar combinada (fenotipo variable)

Hiperlipidemia mixta (fenotipos IIb y III de Fredrickson)

Hiperlipidemia familiar combinada (fenotipo variable)

Disbetalipoproteinemia

Hipertrigliceridemia con cHDL bajo

Dislipidemia aterogénica

cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; LPL: lipoproteína lipasa.

La elevación de triglicéridos más habitual se produce a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (fenotipo IV de

Fredrickson); aunque, cuando la concentración de éstos es muy alta, suele existir una combinación de un exceso de VLDL y quilomicrones (fenotipo V) o la presencia aislada de estos últimos (fenotipo I). En la hiperlipidemia mixta (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia asociadas) suele encontrarse una combinación de lipoproteínas de baja densidad LDL y VLDL (fenotipo IIb). La expresión de cada uno de estos fenotipos puede deberse tanto a hipertrigliceridemias primarias como secundarias; por lo tanto, su designación tiene únicamente un valor descriptivo o clasificatorio y no constituye una categoría diagnóstica en sí misma¹. De hecho, un mismo trastorno puede variar en su expresión fenotípica a lo largo del tiempo en el mismo individuo, de forma espontánea o por el efecto de tratamientos dietéticos o farmacológicos. También puede ser diferente la expresión en distintos miembros de una familia afectados por el mismo trastorno genético. El ejemplo clásico de esta variabilidad es la hiperlipidemia familiar combinada.

En los capítulos anteriores ya se ha tratado extensamente la relación epidemiológica y etiopatogénica de la hipertrigliceridemia con el desarrollo de arteriosclerosis. En el caso de las hipertrigliceridemias primarias, el incremento del riesgo cardiovascular difiere notablemente entre los diferentes trastornos⁶ (**tabla 2**).

Tabla 2. Clasificación de las hipertrigliceridemias primarias según su riesgo cardiovascular

Hipertrigliceridemia con riesgo cardiovascular muy aumentado

- Hiperlipidemia familiar combinada
- Disbetalipoproteinemia
- Hipertrigliceridemia con dislipidemia aterogénica

Hipertrigliceridemia con riesgo cardiovascular probablemente aumentado

- Hipertrigliceridemia familiar

Hipertrigliceridemia sin aumento del riesgo cardiovascular

- Hiperquilomicronemias primarias
-

SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA

Independientemente de las posibles consecuencias cardiovasculares a largo plazo de la hipertrigliceridemia, la trascendencia clínica inmediata que puede tener una elevación importante de triglicéridos se relaciona con la posibilidad de que se produzca una acumulación mantenida de quilomicrones circulantes⁷. Tanto los quilomicrones como las partículas de VLDL son aclarados mediante una hidrólisis por la misma enzima, la lipoproteína lipasa. Por ello, en una situación de hipertrigliceridemia por aumento de la producción de VLDL se puede llegar a una saturación de la misma, con la correspondiente acumulación de quilomicrones. En condiciones normales, éstos no se encuentran circulantes más allá de unas 8 h después de la ingesta. La sangre recién extraída tiene un aspecto característico en “salsa de tomate” y cuando se centrifuga el suero presenta una apariencia lechosa. Si se deja éste reposar durante 12 h a 4 °C, se forma en la parte alta del tubo una capa sobrenadante de aspecto cremoso, que se debe a la flotación de los quilomicrones, y el resto del suero estará turbio o claro, según exista o no un aumento asociado de VLDL.

La presencia continuada de quilomicrones circulantes puede originar la aparición de numerosos xantomas cutáneos de pequeño tamaño, denominados xantomas eruptivos, y en el fondo de ojo los vasos retinianos adquieren un aspecto rosado blanquecino característico (lipidemia retinal). En el páncreas, debido al enlentecimiento de la microcirculación y al contacto prolongado de los quilomicrones con la lipasa pancreática, se generan cantidades importantes de ácidos grasos no esterificados con un potente efecto inflamatorio. Todo ello da lugar a la llamada pancreatitis lipémica, cuyo diagnóstico puede estar dificultado por la interferencia de los lípidos con el método analítico de determinación de la amilasa⁸⁻¹¹.

De manera excepcional, esta situación puede deberse exclusivamente a un trastorno genético, dentro de los llamados síndromes de hiperquilomicronemia familiar¹², que serán revisados más adelante. Sin embargo, es más frecuente que se produzca por la presencia de una causa hereditaria de hipertrigliceridemia moderada, que se agrava de forma secundaria por otra enfermedad o factor ambiental capaz de alterar el metabolismo de los triglicéridos⁴.

GENÉTICA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

La cantidad de triglicéridos en plasma depende de una interacción entre factores genéticos y ambientales. A su vez, los determinantes genéticos constituyen una red de gran complejidad, constituida por un número elevado de genes, en general de baja penetrancia, y con una elevada heterogeneidad en sus posibles polimorfismos y mutaciones, que también interaccionan entre sí^{13,14}. De tal manera, la heredabilidad de la concentración de triglicéridos en la población humana, es decir, el componente de variabilidad explicado por factores exclusivamente genéticos, se ha estimado en torno al 40%^{15,16}.

En la **tabla 3** se recogen los genes principales y mejor conocidos, de los que intervienen en el metabolismo de los triglicéridos. Algunos de ellos constituyen una agrupación o *cluster*, como es el caso de apo A1, C-III, A-IV y A-V, en el cromosoma 11 (11q23)^{17,18}. Determinadas mutaciones de éstos tienen un efecto más deletéreo y dan lugar a los síndromes clínicos (mono o poligénicos) que se describen a continuación (junto a su denominación habitual, aparece, entre paréntesis, su número en el catálogo MIM [Mendelian Inheritance in Man, disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/]).

Tabla 3. Principales genes y proteínas relacionados con el metabolismo de los triglicéridos (orden alfabético)

Proteína	Gen	Locus	Función
Apolipoproteína A-IV	<i>ApoA-IV</i>	11q23	Activador de LPL y LCAT
Apolipoproteína A-V	<i>ApoA-V</i>	11q23	Probable activador de la lipólisis mediada por LPL y ApoC-II y posible inhibidor de la producción hepática de VLDL
Apolipoproteína B	<i>ApoB</i>	2p24.1	Proteína estructural principal de los quilomicrones, VLDL y LDL y ligando de los receptores de LDL
Apolipoproteína C-II	<i>ApoC-II</i>	19q13.1	Cofactor activador de LPL
Apolipoproteína C-III	<i>ApoC-III</i>	11q23.3	Inhibidor de LPL y del aclaramiento de partículas ricas en triglicéridos mediado por ApoE
Apolipoproteína E	<i>ApoE</i>	19q13.2	Ligando a receptores de remanentes de partículas ricas en triglicéridos
Factor 1 de transcripción 5' (<i>upstream</i>)	<i>USF1</i>	1q21-23	Regulador de la expresión de numerosos genes relacionados con el metabolismo lipídico y de la glucosa y la presión arterial
Lipasa hepática	<i>LIPC</i>	15q21.3	Catabolismo de remanentes de partículas ricas en triglicéridos
Lipoproteína lipasa	<i>LPL</i>	8p21.3	Hidrólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos
Receptor de VLDL	<i>VLDLR</i>	9p24	Unión de VLDL a células de músculo y tejido graso
Receptor scavenger clase B	<i>SCARB1</i>	12q24.31	Captación de lipoproteínas modificadas
Translocasa de ácidos grasos CD36	<i>CD36</i>	7q11.2	Captación de lipoproteínas oxidadas por macrófagos

Hiperlipidemia familiar combinada (MIM 144250)

Es un trastorno que puede presentar una expresión fenotípica variable en diferentes miembros de una familia o en el mismo individuo a lo largo del tiempo. Así, aunque lo más frecuente es que curse con una hiperlipidemia mixta por elevación de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos transportados por VLDL, también puede presentarse como una hipertrigliceridemia o una hipercolesterolemia aisladas. Su prevalencia en la población general se sitúa en torno al 1% y conlleva un riesgo elevado de complicaciones arterioscleróticas. De hecho, se considera la causa metabólica hereditaria más frecuente de aterosclerosis prematura.

Su patrón de agregación familiar parece sugerir una herencia autosómica dominante; sin embargo, su origen genético parece complejo y heterogéneo y se ha llegado a cuestionar que se trate de una entidad nosológica única¹⁹⁻²². Por otra parte, en ocasiones se presenta como una asociación o solapamiento con la dislipidemia propia de los síndromes de resistencia a la insulina y metabólico²³.

En su patogenia parece fundamental un aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos (AG) libres, que no pueden ser incorporados a los adipocitos. Éstos favorecen un incremento de la síntesis hepática de apo B y VLDL. Esta VLDL suele ser de pequeño tamaño. A la vez, está disminuida la lipólisis inducida por la lipasa sensible a hormonas, lo que conlleva un aclaramiento defectuoso de los triglicéridos plasmáticos y su acumulación. La apo B también está elevada en plasma con predominio de las partículas pequeñas y densas. El colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) suele estar disminuido. En todo caso, las

variaciones en el metabolismo de las VLDL, ya sean relacionadas con otros polimorfismos genéticos o con factores exógenos, parecen ser la explicación de los diferentes fenotipos de esta enfermedad. La hipertrigliceridemia es más frecuente en individuos con ambos progenitores afectados por la enfermedad.

Las alteraciones lipídicas no suelen estar presentes en la infancia, excepto cuando existe una obesidad asociada. Comienzan a aparecer a partir de la segunda década de la vida, habitualmente en forma de hipertrigliceridemia, y es excepcional el hallazgo de xantomas u otros estigmas físicos de hiperlipidemia. Por el contrario, los pacientes tienden a desarrollar una ateromatosis prematura, especialmente en territorio coronario.

Para su diagnóstico no existe un marcador bioquímico o genético específico. Por ello, resulta imprescindible la recogida de los antecedentes familiares y la observación en ellos del patrón dominante con fenotipo variable²⁴. Sin embargo, con independencia del fenotipo expresado, e incluso en situación de normolipidemia, la elevación de la concentración plasmática de apo B suele ser constante y precoz y se ha considerado un buen marcador de la hiperlipidemia familiar combinada. De hecho, se ha propuesto un nomograma, que considera el valor absoluto de apo B y los percentiles de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos, como un instrumento para facilitar su diagnóstico²⁵.

Hipertrigliceridemia con dislipidemia aterogénica (MIM 108725)

También se conoce como la tríada lipídica, por consistir su fenotipo en la combinación de hipertrigliceridemia, cHDL bajo y partículas de LDL pequeñas y densas²⁶. Estas últimas no suelen ser detectadas por los métodos rutinarios de laboratorio, por lo cual el diagnóstico clínico del cuadro se basa en el reconocimiento de

las primeras 2 características. Es un trastorno con genética compleja y probablemente multifactorial, ya que con frecuencia se solapa con la dislipidemia típica de los estados de resistencia insulínica, como la obesidad central, la diabetes, el síndrome metabólico o el ovario poliquístico (véase cap. 4). Por lo tanto, parecen estar implicados numerosos genes que interactúan entre sí y con factores ambientales dietéticos y del estilo de vida. Un elemento esencial de su fisiopatología es el intercambio de triglicéridos por ésteres de colesterol entre diferentes lipoproteínas, a través de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP, por sus iniciales en inglés). De tal forma que si existe un exceso de triglicéridos transportados por las VLDL, éstos son cedidos tanto a las HDL como a las LDL a cambio de colesterol esterificado. La acción posterior de la lipasa hepática sobre estas 2 últimas hidrolizará su carga incrementada de triglicéridos. El resultado final es un descenso del colesterol transportado por HDL y unas partículas de LDL anormalmente pequeñas y más densas.

Este perfil lipídico favorece el rápido desarrollo de las placas de aterosclerosis y las complicaciones clínicas de la aterosclerosis. Su impacto en el riesgo se correlaciona estrechamente con el colesterol no HDL, que puede ser calculado con facilidad.

Disbetalipoproteinemia (MIM 107741)

Este término designa la presencia anormal de partículas de β -VLDL circulantes. Éstas hacen referencia a los residuos de quilomicrones y VLDL (IDL), cuya movilidad electroforética se produce en la banda β (propia de las LDL) en lugar de la pre- β (característica de las VLDL normales). Es lo que se denomina β ancha o flotante. En principio puede ser únicamente una alteración cualitativa. Sin embargo, cuando su cantidad es muy elevada da lugar al fenotipo llamado hiperlipoproteinemia tipo III, que se caracteriza por un aumento de las concentraciones plasmáticas

de triglicéridos y colesterol (entre 300 y 1.000 mg/dl). En ayunas las concentraciones de triglicéridos igualan o superan ligeramente a las de colesterol.

En su patogenia es clave el papel de la apo E, una proteína de 299 aminoácidos que constituye el elemento de reconocimiento de dichas partículas residuales por sus receptores hepáticos²⁷. El gen que codifica para la misma tiene su *locus* en el cromosoma 19 y es polimórfico. Las 3 variantes principales constituyen los alelos E3, E4 y E2 (por orden de frecuencia), que se diferencian entre sí por los aminoácidos de 2 posiciones de la proteína (cisteína o arginina en las posiciones 112 y 158). Las combinaciones de estos 3 alelos dan lugar a los 6 genotipos habituales o comunes. Los individuos que son homocigotos E2/E2 tienen mayor dificultad para aclarar estas partículas residuales por el hígado y, por lo tanto, se puede producir su acumulación y elevación en plasma.

Sin embargo, mientras que este genotipo tiene una frecuencia en la población del 1%, sólo desarrollan la enfermedad 1-2/10.000, es decir, 1 de cada 50-100 homocigotos. La razón para que se exprese la enfermedad es la coincidencia de otras alteraciones genéticas del metabolismo lipídico u otro tipo de enfermedad (obesidad, diabetes, hipotiroidismo) o factores ambientales (consumo de alcohol o ciertos fármacos, deprivación estrogénica). En estas circunstancias se reduciría la actividad de los receptores hepáticos o se saturarían, al estar incrementada la síntesis de VLDL y colesterol por el propio hígado. Con los factores condicionantes descritos, la disbetalipoproteinemia asociada al genotipo E2/E2 se comporta como una enfermedad hereditaria de tipo recesivo y manifestación en la vida adulta, con claro predominio en varones hasta la edad de la menopausia femenina²⁸.

Existen otras variantes menos comunes de la apo E, que pueden originar casos raros de disbetalipoproteinemia con patrón de

herencia dominante y posible presentación infantil. En ellos, la hiperlipoproteinemia tipo III puede aparecer en heterocigotos y sin necesitar la presencia de ningún otro factor condicionante.

Cuando la enfermedad se manifiesta, además de la hiperlipidemia mixta mencionada, cursa con otras dos características dependientes de la captación masiva de β -VLDL por parte de los macrófagos y su posterior transformación en células espumosas. En primer lugar, la abundancia de xantomas, tanto tuberosos localizados sobre tendones, como planos; entre estos últimos, son muy característicos y se han considerado patognomónicos los xantomas estriados de color anaranjado en los pliegues palmares e interdigitales. En segundo, el desarrollo de una aterosclerosis acelerada y difusa, que afecta a todos los lechos arteriales (aórtico, coronario, carotídeo y periférico en miembros inferiores). Así, pueden aparecer complicaciones clínicas debidas a la isquemia en cualquier localización.

La sospecha clínica de disbetalipoproteinemia debe surgir ante un perfil lipídico y cuadro clínico comentados y su confirmación diagnóstica se basa o bien en la demostración de un genotipo E2/E2 (en el contexto clínico adecuado) o en una ultracentrifugación de las lipoproteínas plasmáticas, que demuestre la acumulación de IDL y/o un cociente entre el colesterol ligado a VLDL dividido por los triglicéridos totales superior a 0,3. Otros procesos muy raros, como el déficit de lipasa hepática (MIM 151670) o de los receptores para partículas residuales, también cursan con un cuadro clínico y analítico típico de disbetalipoproteinemia.

Hipertrigliceridemia familiar (MIM 145750)

Es la forma más frecuente de hipertrigliceridemia primaria aislada. Su prevalencia en la población general se ha estimado en torno al 0,5-1%. Aunque su genética es asimismo compleja y no

se ha identificado un defecto molecular específico, su forma de herencia adopta también un patrón autosómico dominante con penetrancia muy variable. La expresión fenotípica habitual es una elevación moderada de triglicéridos (200-750 mg/dl) ligados a VLDL (fenotipo IV), aunque cuando se asocia otro factor ambiental (ingesta excesiva de grasa o alcohol, toma de fármacos, obesidad o diabetes) se producen concentraciones de triglicéridos mucho mayores (superiores a 1.000 mg/dl), con presencia asociada de quilomicrones (fenotipo V). La alteración del perfil lipídico no suele manifestarse hasta la segunda década de la vida¹.

En su patogenia parecen coexistir, en diferente grado, un aumento de la producción hepática de VLDL y un déficit de su catabolismo. El exceso de producción de VLDL se debe fundamentalmente al aumento del contenido de triglicéridos por cada partícula, manteniéndose relativamente estable su número. Por este motivo, no existe una elevación concomitante de apo B-100 y el tamaño de las VLDL es grande. En esta hiperproducción de VLDL y triglicéridos parece influir también cierta resistencia a la insulina. Debido a su tamaño, estas VLDL no parecen ser un sustrato óptimo para la LPL, lo que puede explicar que su hidrólisis sea más lenta. Con frecuencia se encuentra un descenso simultáneo de cHDL.

La mayoría de los individuos afectados no presentan ninguna sintomatología aparente, por lo que sólo es detectable la enfermedad en la analítica. En los casos en que se asocian causas secundarias, si se produjera una elevación muy marcada de triglicéridos, podrían aparecer las manifestaciones del síndrome de quilomicronemia. Sin embargo, esto parece ser bastante infrecuente. Su relación epidemiológica con la ateromatosis prematura ha sido objeto de gran controversia, debido a que su asociación con concentraciones bajas de cHDL y con otros trastornos, que son conocidos factores de riesgo, puede haber actuado como factor de confusión.

El diagnóstico de este cuadro se basa en el hallazgo de la alteración analítica característica, en la exclusión y/o persistencia de la hipertrigliceridemia tras la corrección de las causas de hipertrigliceridemia secundaria y en la presencia en la familia de otros adultos con hipertrigliceridemia aislada, que sugieran un patrón de herencia autosómica dominante. Podrían plantearse dudas para el diagnóstico diferencial con la hiperlipidemia familiar combinada, ya que también puede expresarse como una hipertrigliceridemia aislada; sin embargo, la existencia de un fenotipo variable en la familia y una concentración aumentada de apo B (habitualmente > 130 mg/dl) indicarían una mayor probabilidad de que se trate de una hiperlipidemia familiar combinada.

Síndromes de hiperquilomicronemia familiar

Hasta muy recientemente, incluían sólo 3 trastornos hereditarios bien conocidos: déficit familiar de lipoproteína lipasa, déficit familiar de apo C-II y el inhibidor familiar de lipoproteína lipasa¹². En los últimos años se ha añadido el déficit familiar de apo A-V.

Déficit familiar de lipoproteína lipasa (MIM 238600)

Es un trastorno muy poco frecuente, con una prevalencia inferior a un caso por cada millón de individuos. Se debe a la presencia de mutaciones en el gen de la LPL, cuyo *locus* se sitúa en el cromosoma 8²⁹. Se han descrito más de 60 mutaciones distintas y la herencia es autosómica recesiva, por lo que la enfermedad sólo la presentan los homocigotos para la misma mutación y, en algunos casos, los heterocigotos compuestos. La frecuencia de heterocigotos en la población general es aproximadamente 1/500. Se ha descrito que algunos heterocigotos, cuando se exponen a causas de hipertrigliceridemia secundaria, podrían presentar un perfil lipídico similar al de la hiperlipidemia familiar combinada.

Las mutaciones del gen de la LPL darían lugar a proteínas truncadas o de estructura anómala con un déficit de su actividad³⁰. La actividad de la enzima en el suero se puede medir en situación basal y tras la inyección de heparina. De esta manera, el déficit de actividad lipolítica puede clasificarse en 3 clases: clase I (ausencia de actividad antes y después de heparina); clase II (ausencia de actividad basal, con actividad tras la administración de heparina), y clase III (presencia de actividad reducida basal en diferente grado, sin incremento tras heparina).

En los individuos afectados la enfermedad se presenta en la infancia, prácticamente desde el nacimiento. En los niños y adolescentes se produce una elevación muy importante de los triglicéridos plasmáticos (generalmente entre 1.500 y 10.000 mg/dl) en forma de quilomicrones (fenotipo I). A esta edad la concentración de VLDL suele ser normal, probablemente por un bloqueo de la síntesis hepática, que puede estar mediado por la insulina. Al llegar a la edad adulta, este mecanismo de control se pierde y la producción de VLDL transforma el fenotipo en V (combinación de quilomicrones y VLDL). Desde la lactancia pueden aparecer crisis repetidas de dolor abdominal, sobre todo tras la ingesta. La complicación más grave y que condiciona la morbimortalidad es el desarrollo de episodios recurrentes de pancreatitis aguda³¹. Como en otros síndromes de hiperquilomicronemia, pueden encontrarse en la exploración física los xantomas eruptivos característicos, que predominan en nalgas y extremidades, una hepatosplenomegalia y, en el fondo de ojo, la lipidemia retinal. En la biopsia de médula ósea hay presencia abundante de células espumosas. Es más rara la existencia de una neuropatía periférica. Salvo alguna descripción aislada³², en esta enfermedad no parece acelerarse el desarrollo de la aterosclerosis.

El diagnóstico se establece con la medición de la actividad lipolítica del suero, basal y tras la administración de heparina, y las

pruebas moleculares para la identificación de las mutaciones en el gen de LPL.

Déficit familiar de apo C-II (MIM 207750)

Es también una enfermedad hereditaria muy infrecuente (menos de un caso por millón de individuos), de transmisión autosómica recesiva, debida a mutaciones en el gen de la apo C-II, la cual es un activador fisiológico de la LPL³³. Se han descrito unas 15 mutaciones que conllevan un fallo en la traducción de la apo C-II y un déficit funcional secundario de LPL. Se debe sospechar si los triglicéridos descienden tras la transfusión de plasma normal (que contiene apo C-II) o si se demuestra su ausencia por electroforesis. Las pruebas moleculares confirmarán la presencia de la mutación. La expresión clínica y su manejo son idénticos al déficit familiar de LPL.

Inhibidor familiar de la lipoproteína lipasa (MIM 118830)

Existen pocos casos descritos, aunque su patrón hereditario parece autosómico dominante³⁴. Se debe a la presencia de un inhibidor circulante de la LPL y suele asociarse a enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo, trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune. Se caracteriza por la ausencia de actividad lipolítica plasmática postheparina con valores normales de LPL en el tejido adiposo. Por otra parte, el suero del paciente es capaz de anular la actividad lipolítica de un suero normal. Por lo demás, es indistinguible de las anteriores.

Déficit familiar de apo A-V (MIM 606638)

Recientemente se ha descrito algún caso de hipertrigliceridemia grave y síndrome de hiperquilomicronemia en niños homocigotos para mutaciones en el gen de apo A-V³⁵. Los estudios funcio-

nales indican que esta proteína también actúa como un activador de la lipólisis, que estaría reducida en dichos pacientes^{36,37}.

CONCLUSIONES

Hasta que no se disponga de una terapia génica eficaz y segura^{38,39}, el tratamiento común y específico de todos los síndromes de hiperquilomicronemia familiar se basa en la reducción radical de la grasa de la dieta (menos del 10% de las calorías diarias), que además debe ser sustituida por AG de cadena media. Éstos se absorben directamente en la sangre de la circulación portal, sin formar quilomicrones. También hay que añadir suplementos de vitaminas liposolubles. El objetivo es mantener la concentración de triglicéridos por debajo de 1.000 mg/dl.

Bibliografía

1. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-731.
2. Hegele RA. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. *Am J Hum Genet* 2001;69:1161-77.
3. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310-6.
4. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
5. Yuan G, Al Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176:1113-20.
6. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:267-87.
7. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992;37:249-73.
8. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-91.

9. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54-62.
10. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134-2139.
11. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, et al. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:472-5.
12. Santamarina-Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:551-67.
13. Seda O. Comparative gene map of hypertriglyceridaemia. *Folia Biol (Praha)* 2004;50:43-57.
14. Lin JP. Genome-wide scan on plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol levels, accounting for the effects of correlated quantitative phenotypes. *BMC Genet* 2003;4 (Suppl 1):S47.
15. Shearman AM, Ordovas JM, Cupples LA, et al. Evidence for a gene influencing the TG/HDL-C ratio on chromosome 7q32.3-qter: a genome-wide scan in the Framingham study. *Hum Mol Genet* 2000;9:1315-20.
16. Newman DL, Abney M, Dytch H, Parry R, McPeck MS, Ober C. Major loci influencing serum triglyceride levels on 2q14 and 9p21 localized by homozygosity-by-descent mapping in a large Hutterite pedigree. *Hum Mol Genet* 2003;12:137-44.
17. Mar R, Pajukanta P, Allayee H, et al. Association of the APOLIPOPROTEIN A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia. *Circ Res* 2004;94:993-9.
18. Lai CQ, Parnell LD, Ordovas JM. The APOA1/C3/A4/A5 gene cluster, lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:153-66.
19. Ribalta J, Figuera L, Fernandez-Ballart J, et al. Newly identified apolipoprotein AV gene predisposes to high plasma triglycerides in familial combined hyperlipidemia. *Clin Chem* 2002;48:1597-600.
20. Eichenbaum-Voline S, Olivier M, Jones EL, et al. Linkage and association between distinct variants of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:167-74.
21. van der Vleuten GM, Isaacs A, Zeng WW, et al. Haplotype analyses of the APOA5 gene in patients with familial combined hyperlipidemia. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:81-8.

22. Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L. Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:285-90.
23. Veerkamp MJ, de Graaf J, Stalenhoef AF. Role of insulin resistance in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1026-31.
24. Veerkamp MJ, de Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:274-82.
25. Veerkamp MJ, de Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation* 2004;109:2980-5.
26. Halle M, Berg A, Baumstark MW, Konig D, Huonker M, Keul J. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1999;143:185-92.
27. Chappell DA. High receptor binding affinity of lipoproteins in atypical dysbetalipoproteinemia (type III hyperlipoproteinemia). *J Clin Invest* 1989;84:1906-15.
28. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1994;120:1026-36.
29. Otarod JK, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and its role in regulation of plasma lipoproteins and cardiac risk. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:335-42.
30. Marçais C, Verges B, Charrière S, et al. ApoA5 Q139X truncation predisposes to late-onset hyperchylomicronemia due to lipoprotein lipase impairment. *J Clin Invest* 2005;115:2862-9.
31. Truninger K, Schmid PA, Hoffmann MM, Bertschinger P, Ammann RW. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas* 2006;32:215-9.
32. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagne SE, Hayden M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996;335:848-54.
33. Baggio G, Manzato E, Gabelli C, et al. Apolipoprotein C-II deficiency syndrome. Clinical features, lipoprotein characterization, lipase activity, and correction of hypertriglyceridemia after apolipoprotein C-II administration in two affected patients. *J Clin Invest* 1986;77:520-7.

34. Brunzell JD, Miller NE, Alaupovic P, et al. Familial chylomicronemia due to a circulating inhibitor of lipoprotein lipase activity. *J Lipid Res* 1983;24:12-9.
35. Priore OC, Pisciotta L, Li VG, et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:411-7.
36. Grosskopf I, Baroukh N, Lee SJ, et al. Apolipoprotein A-V deficiency results in marked hypertriglyceridemia attributable to decreased lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins and removal of their remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2573-9.
37. Calandra S, Priore OC, Tarugi P, Bertolini S. APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:122-7.
38. Ross CJ, Liu G, Kuivenhoven JA, et al. Complete rescue of lipoprotein lipase-deficient mice by somatic gene transfer of the naturally occurring LPLS447X beneficial mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2143-50.
39. Rip J, Nierman MC, Sierts JA, et al. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: working toward clinical application. *Hum Gene Ther* 2005;16:1276-86.

CAPÍTULO IV

Hipertrigliceridemias secundarias

C. RECARTE GARCÍA-ANDRADE, L. A. ÁLVAREZ-SALA WALTHER
Y J. MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS

*Unidad de Riesgo Cardiovascular. Departamento de Medicina Interna.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid.*

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las dislipidemias varía según la población estudiada. La hipertrigliceridemia es un trastorno frecuente¹ y que se asocia en ocasiones con una enfermedad coronaria precoz². Ésta se define generalmente por la presencia de un infarto de miocardio o la necesidad de una intervención coronaria antes de los 55 años en el hombre y de los 65 años en la mujer. La hipertrigliceridemia se acompaña de forma específica e intensa con la presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Asimismo, existe una relación inversa entre la concentración de triglicéridos y la de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), sobre todo de la sufracción HDL₂. Tanto las LDL pequeñas y densas, como el déficit de cHDL se asocian a la enfermedad coronaria prematura. En general y como se ha comentado en capítulos anteriores, las evidencias sugieren que la hipertrigliceridemia contribuye independientemente a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque no exista un claro consenso sobre los niveles que deberían ser el objetivo final, salvo para las situaciones consideradas de alto riesgo cardiovascular para las que el objetivo terapéutico ha de ser 150 mgr/dl.

Además contribuye a elevar el riesgo de enfermedad cardiovascular como factor adicional desfavorable cuando se asocia a otros factores de riesgo como la obesidad, el síndrome metabólico, los biomarcadores expresivos de estado proinflamatorio y protrombótico, y la diabetes mellitus tipo 2³. La hipertrigliceridemia grave en sí misma (sobre todo si es superior a 10 mmol/l) se asocia con un elevado riesgo de pancreatitis aguda, con independencia del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los pacientes pueden fluctuar dentro de los diferentes estadios de la hipertrigliceridemia: desde una determinada situación de estrés metabólico, una hipertrigliceridemia leve o moderada, hasta una hipertrigliceridemia grave⁴.

ORIGEN Y ASOCIACIONES

Las formas primarias suponen menos del 5% de las hipertrigliceridemias. La mayoría de los pacientes con una hipertrigliceridemia tiene al menos un factor subyacente. Sin embargo, no todos los pacientes con una exposición similar a los factores desencadenantes desarrollan el mismo grado de dislipidemia. Este hecho sugiere que debe existir una susceptibilidad primaria endógena mono o poligénica para desarrollarla. De hecho, aquellos pacientes con concentraciones de triglicéridos por encima de 2.000 mg/dl (22,6 mmol/l) prácticamente siempre tienen ambas: una hipertrigliceridemia secundaria asociada a una de origen genético⁵.

La obesidad es probablemente el factor que con mayor frecuencia se asocia a hipertrigliceridemia, aunque la asociación con la diabetes mellitus tipo 2 y el consumo excesivo de alcohol también son muy frecuentes. A menudo, los pacientes que tienen un tejido adiposo visceral excesivo, poseen además unos triglicéridos elevados

y un cHDL bajo. Aproximadamente el 80% de los pacientes con aumento del perímetro abdominal y una trigliceridemia de 2 mmol/l o más presentan una tríada “aterogénica” caracterizada por hiperinsulinemia, apo B elevada y partículas pequeñas y densas de LDL. Esta tríada puede multiplicar por 20 el riesgo de enfermedad cardiovascular⁶. La incapacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa por la célula y la incapacidad para compensar ésta falta de sensibilidad ante la insulina, son el sustrato de la diabetes mellitus tipo 2. Aún más, en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2, pero con resistencia a la insulina (p. ej., en la obesidad visceral), la hiperinsulinemia se asocia con otras anomalías metabólicas formando el síndrome metabólico⁷. Este síndrome, propio de los pacientes con obesidad central, es, a su vez, un predictor de la instauración de una diabetes mellitus tipo 2. Se caracteriza por intolerancia a la glucosa, dislipidemia (triglicéridos > 1,7 mmol/l y cHDL bajo) e hipertensión arterial.

La hipertrigliceridemia, tanto en el síndrome metabólico como en la diabetes mellitus tipo 2 es el resultado del aumento de la concentración plasmática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), acompañada o no de quilomicrones, debido a una deficiente actividad de la LPL y a un aumento del flujo de ácidos grasos (AG) libres al hígado. El hígado graso acompaña con frecuencia a la hipertrigliceridemia en los pacientes obesos y con resistencia a la insulina. Aunque existen diversas definiciones del síndrome metabólico⁸, y se ha debatido ampliamente sobre los factores de riesgo que lo componen, lo que está claro es que su concepto es muy útil para enfatizar la importancia de la obesidad, de la resistencia a la insulina, y de los trastornos lipoproteicos relacionados en el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. La hipertrigliceridemia de la obesidad, del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus tipo 2, mejora con la pérdida de peso y el control glucémico. Con criterios diagnósticos para el síndrome metabólico como los de ATP-III (**tabla 1**),

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según el NECP-ATP III

- Presión arterial: PAS \geq 130 mmHg/PAD \geq 85 mmHg
- Perímetro abdominal: hombres $>$ 102 cm/mujeres $>$ 88 cm
- Glucemia \geq 110 mg/dl
- Triglicéridos \geq 150 mg/dl
- cHDL $<$ 40 mg/dl en hombres/ $<$ 50 mg/dl en mujeres

La presencia de 3 o más de los 5 criterios definen el diagnóstico de síndrome metabólico

cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

es probable que el diagnóstico sea muy frecuente en la práctica clínica. Estos criterios (presencia de 3 de las 5 manifestaciones del síndrome) son suficientes para establecer el diagnóstico, con lo cual se dispone de un método aplicable en la práctica diaria, puesto que está basado en datos de exploración y pruebas complementarias habituales en el estudio de los enfermos⁹.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

La valoración del paciente con hipertrigliceridemia debe centrarse inicialmente en la presencia o no de una historia familiar de la dislipidemia, la historia previa de arteriopatía coronaria precoz y la presencia de potenciales causas para un origen secundario, como la diabetes o determinados fármacos. Es necesario calcular siempre el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal. El hecho de valorar los valores de la lipoproteína Lp(a) no ayuda a distinguir las distintas formas de hipertrigliceridemia, pero puede ser útil para valorar el riesgo relativo de arteriosclerosis entre los pacientes que poseen una hipertrigliceridemia

combinada con otros factores de riesgo, tanto lipídicos como no lipídicos¹⁰. Es preciso destacar que actualmente no existen datos que sustenten la recomendación de estudiar la presencia de enfermedad vascular subclínica en la hipertrigliceridemia asintomática secundaria¹¹.

TRIGLICÉRIDOS Y ARTERIOSCLEROSIS

La hipertrigliceridemia moderada es probablemente un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. Diversos estudios¹² han mostrado la relación entre los valores plasmáticos de triglicéridos y la enfermedad cardiovascular. Los metaanálisis realizados con cientos de pacientes controlados durante más de 10 años, han mostrado que la elevación de la trigliceridemia de 1 mmol/l aumentaba el riesgo de enfermedad cardiovascular el 32% en los hombres y el 76% en las mujeres, con independencia del nivel del cHDL¹³. Muchas situaciones se asocian a menudo con hipertrigliceridemia. Son situaciones proaterogénicas o anomalías bioquímicas con capacidad aterogénica como es el caso de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, el descenso del cHDL, el aumento de las moléculas de LDL pequeñas y densas y de los AG libres, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, el aumento de la viscosidad plasmática o de las moléculas proinflamatorias, el estado protrombótico o los trastornos de la fibrinólisis.

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes pueden contribuir directamente a la formación de células espumosas en la pared arterial (dado que pueden penetrar en la misma). Los quilomicrones no son directamente aterogénicos, pero los quilomicrones remanentes, las VLDL y las lipoproteínas de densidad intermedia sí lo son¹⁴. En la actualidad cobra especial interés la posibilidad de que la lipidemia posprandial, muy rica en triglicéridos

dos, pueda ser un predictor independiente de enfermedad cardiovascular, aunque quedan conceptos aún no aclarados, pero determinantes para su estudio (extracción de la muestra, naturaleza de la “intolerancia” a las grasas, etc.).

Hipertrigliceridemia y pancreatitis

Podemos considerarla como un caso singular, dado que se trata de una enfermedad aguda, grave y con una relación causal directa.

La hipertrigliceridemia aumenta el riesgo de pancreatitis aguda. Dicho riesgo es clínicamente significativo, cuando en ayunas exceden los 10 mmol/l, un nivel en el que los quilomicrones ya están presentes. Con frecuencia se cita un umbral de 1.000 mg/dl, que es comparable al anterior. Este tipo de pancreatitis puede estar precedida de náuseas y dolor epigástrico, durante los cuales la amilasa puede ser normal. Habrá que sospecharla cuando existan xantomas eruptivos o una lipidemia retinal. El umbral para desarrollarla puede variar ampliamente, lo que explica la existencia de pacientes asintomáticos que viven con trigliceridemias superiores a 40 mmol/l. También pueden desarrollarse episodios de dolor abdominal, náuseas y vómitos sin producir una verdadera pancreatitis, como ocurre en el caso de las hiperquilomicronemias, que ceden con el ayuno.

PRINCIPALES HIPERTRIGLICERIDEMIAS SECUNDARIAS

Son numerosas las causas de hipertrigliceridemia secundaria (**tablas 2 y 3**). En ocasiones se exponen y discuten de acuerdo con el fenotipo o fenocopia de la clasificación de Fredrickson con

Tabla 2. Enfermedades relacionadas con una hipertrigliceridemia secundaria

-
- Obesidad
 - Síndrome metabólico con hipertrigliceridemia
 - Dieta con un balance energético positivo y alto contenido de grasas o carbohidratos
 - Sedentarismo
 - Consumo excesivo de alcohol
 - Diabetes mellitus, fundamentalmente tipo 2
 - Enfermedad renal; uremia o glomerulonefritis
 - Hipotiroidismo
 - Embarazo
 - Lupus y otras enfermedades autoinmunes
 - Linfomas y gammopatías monoclonales
 - Glucogenosis y lipodistrofias
 - Sida
 - Hepatitis agudas
-

Tabla 3. Medicamentos relacionados con una hipertrigliceridemia secundaria

-
- Corticosteroides
 - Estrógenos
 - Tamoxifeno
 - Antihipertensivos: bloqueantes β no cardioselectivos y tiacidas
 - Resinas de intercambio aniónico captadoras de ácidos biliares
 - Ciclofosfamida
 - Interferón
 - Antirretrovirales utilizados en infección por VIH
 - Retinoides
 - Psicotropos: fenotiacinas; psicotropos de segunda generación
-

la que se presenten (**tabla 4**). Hay que mencionar que la misma enfermedad puede cursar con distintos fenotipos. Por mencionar sólo las más importantes o frecuentes, será necesario considerar las de origen metabólico (diabetes y obesidad), las que tienen una

Tabla 4. Clasificación de Fredrickson de las dislipoproteinemias

Fenotipo	Elevación de:	Aspecto del suero (en fresco)	Aspecto del suero (tras 12 h de reposo)	Aumento de lipoproteína
I	Triglicéridos	Lechoso	Anillo lechoso arriba, infranadante claro	Quilomicrones
IIA	Colesterol total	Claro	Claro	LDL
IIB	Colesterol y triglicéridos	Turbio	Turbio	VLDL, LDL
III	Colesterol y/o triglicéridos	Turbio o claro	Turbio o claro	IDL (quilomicrones remanentes)
IV	Triglicéridos	Turbio	Turbio	VLDL
V	Triglicéridos	Turbio	Anillo lechoso arriba, infranadante turbio	Quilomicrones, VLDL

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

influencia hormonal (hipotiroidismo y embarazo), las originadas por disfunción renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, diálisis y postrasplante), por enfermedad hepática y, finalmente, las relacionadas con tóxicos y fármacos.

Diabetes mellitus

En la diabetes mellitus tipo 2 hay una situación de resistencia a la insulina junto a un hiperinsulinismo compensador. El hígado de estos pacientes se ve expuesto simultáneamente a la hiperglucemia y a la hiperinsulinemia, lo que por un lado favorecería la pro-

ducción de VLDL y por otra la inhibiría. Por otra parte, la resistencia a la insulina reduce la actividad de la LPL vascular y aumenta la actividad lipasa en el tejido adiposo.

El balance global de estas situaciones finaliza en un aumento de la producción de VLDL, por lo que lo más común es encontrar una hipertrigliceridemia con fenotipo IV. El buen control metabólico de la diabetes suele normalizar casi todos los parámetros lipoproteicos, excepto las concentraciones disminuidas de cHDL. Esto último se ha relacionado con la lipasa hepática.

Obesidad

La alteración lipoproteica más común es la hipertrigliceridemia, a expensas de VLDL, con independencia de que tengan o no intolerancia a los hidratos de carbono. En el obeso, el tejido adiposo libera una mayor cantidad de AG libres, que quedan expuestos al hígado, donde un aumento de la síntesis de apo B tendrá como consecuencia el incremento de la síntesis de VLDL. En la obesidad (ante todo la de tipo visceral) hay un estado de resistencia a la insulina que conduce a hiperinsulinismo. Es muy frecuente encontrar también descensos de cHDL, independientes de las concentraciones de triglicéridos, que se normalizan si se logra regularizar el peso.

Aun cuando el tratamiento ideal de la dislipidemia del obeso sería corregir la obesidad mediante cambios en los estilos de alimentación y el ejercicio físico aeróbico, puede ser preciso controlarla mediante fármacos hipolipidemiantes, de acuerdo con las recomendaciones generales de cualquier hiperlipidemia. Dada la frecuencia de la hipertrigliceridemia y del descenso de cHDL, los fibratos serían la primera elección, si bien en los casos en los que predomine la hipercolesterolemia (poco frecuentes) estarían indicadas las estatinas.

Hipotiroidismo

La hipertrigliceridemia aparece en alrededor de la mitad de los casos, acompañando generalmente a la hipercolesterolemia, es decir, con un fenotipo IIB. En contadas circunstancias se asocia con una disbetalipoproteinemia (fenotipo III) y con mayor frecuencia aparece como hipertrigliceridemia aislada (fenotipo IV). En ocasiones puede haber elevaciones del cHDL. Teniendo en cuenta que el hipotiroidismo primario es una enfermedad frecuente y a menudo paucisintomática, es imperativa la determinación de la hormona tiroestimulante (TSH) plasmática en todo paciente con dislipidemia.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing, o la administración exógena de corticoides, se asocian frecuentemente con hiperlipidemia que puede cursar como fenotipo IV o IIB, asociada o no a diabetes mellitus.

Síndrome nefrótico

En este caso suele existir una hipercolesterolemia aislada, o en ocasiones asociada a una hipertrigliceridemia. Rara vez puede haber un aumento aislado de triglicéridos (fenotipo IV, incluso fenotipo V). La hipertrigliceridemia se ha querido explicar por un descenso de la actividad de la LPL. Con frecuencia el tratamiento farmacológico que reciben estos pacientes (corticoides, diuréticos) agrava su dislipidemia. La elección farmacológica para este tipo de hiperlipidemia secundaria serán las estatinas, y pueden ser útiles los fibratos si se trata de una hiperlipidemia combinada; en cualquier caso comenzando con dosis bajas y un estricto control de la posibilidad de rabdomiólisis. Una alternativa a los fibra-

tos puede ser la administración de AG ω -3, que otras veces pueden utilizarse como medicación adicional según el perfil lipídico inicial y objetivos terapéuticos.

Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal

La hiperlipidemia es un hallazgo común en estas circunstancias. Según las diferentes series, del 20 al 70% de los pacientes con insuficiencia renal presentan hipertrigliceridemia, con independencia de que estén o no en hemodiálisis. El hallazgo más frecuente es la hipertrigliceridemia aislada a expensas de VLDL (fenotipo IV).

La hipertrigliceridemia es muy frecuente en los pacientes que están en hemodiálisis o con diálisis peritoneal ambulatoria, a veces con aumento de las partículas IDL. Es decir, no siempre se encuentra un fenotipo IV, sino que a veces se presenta con un fenotipo III. En caso de iniciar tratamiento, la elección sería un fibrato, siempre ajustando la dosis de acuerdo con la función renal. Se podría iniciar con la mitad de la dosis en días alternos, y luego ir aumentando en función de los logros conseguidos y de los controles de creatinina y de transaminasas. Una alternativa a los fibratos puede ser la administración de AG ω -3, que otras veces pueden utilizarse como medicación adicional según el perfil lipídico inicial y objetivos terapéuticos.

La hiperlipidemia permanece a veces tras el trasplante renal, frecuentemente a expensas de elevaciones de VLDL y LDL, es decir, con fenotipo IIB, aun cuando puede encontrarse hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aislada. Posiblemente la medicación inmunosupresora (ciclosporina y esteroides) desempeña un papel importante en estos casos.

Hepatopatías

De forma general y relacionada tanto con la posible existencia de una esteatosis hepática como con una esteatohepatitis, con frecuencia los trastornos hepáticos se acompañan de hipertrigliceridemia. En términos generales, las colostasis condicionan un aumento predominante del colesterol plasmático, mientras que las hepatitis incrementan los triglicéridos.

Alcohol

Es una de las causas de hipertrigliceridemia secundaria más comunes, después de la diabetes mellitus, y por la que habrá que interesarse específicamente. Muchas veces es suficiente con suspender por completo su consumo para que desaparezca o prácticamente se normalice.

El etanol es oxidado hasta acetato en el hígado, lo que bloquea el catabolismo hasta acetato de los AG, e incluso aumenta su síntesis. Esto aumenta la producción de triglicéridos, y por lo tanto de VLDL. Hay también un incremento en las concentraciones de cHDL, que se ha interpretado como relevante en los consumos leves-moderados. Sin embargo, dada la acción nociva del alcohol en los distintos órganos y tejidos, no es pertinente recomendar su consumo en virtud de los posibles efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular.

La ingestión rápida y excesiva de bebidas alcohólicas puede dar lugar a un síndrome hiperquilomicronémico, con aparición a veces de auténticas pancreatitis, en los bebedores “de fin de semana”.

Consumo de fármacos

Los corticoides producen cierta resistencia a la insulina, que conduce a una hipertrigliceridemia y a la reducción del cHDL. El ácido retinoico produce una marcada hipertrigliceridemia. Igual ocurre con algunos de los fármacos antirretrovirales. El tratamiento con inhibidores de la proteasa induce lipodistrofia e intolerancia a la glucosa junto a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia¹⁵. El ritonavir es el fármaco que induce alteraciones más notables, con trigliceridemias cercanas a 1.000 mg/dl, y en menor medida, pero significativa, el indanavir, nelfinavir y, en menor grado, amprenavir y saquinavir.

Dada la frecuencia de asociación de hiperlipidemia e hipertensión, es necesario considerar el efecto de los fármacos hipotensores sobre el perfil lipoproteico. En general, las tiazidas provocan una elevación de los triglicéridos totales y del colesterol total, a expensas de la fracción LDL. La espironolactona, indapamida y los antagonistas del calcio no alteran el perfil lipoproteico. Los bloqueantes β sin actividad simpatomimética intrínseca se asocian con incrementos en la trigliceridemia del orden de 15-30% y reducciones de 5-10% en el cHDL. Por el contrario, los bloqueantes β con el citado efecto, tienen un efecto nulo, o al menos mucho menor, sobre el perfil lipoproteico. Los bloqueantes α tienen incluso un efecto beneficioso, reduciendo discretamente las concentraciones de colesterol total y su fracción cLDL e incrementando la de cHDL. Los inhibidores de la enzima de conversión y los antagonistas de los receptores de angiotensina no alteran el perfil lipídico de forma relevante. Los estrógenos aumentan la síntesis de triglicéridos a expensas de VLDL y pueden producir cierta resistencia a la insulina con hiperinsulinismo compensador, pero además, como en el caso del consumo de alcohol, pueden elevar el colesterol unido a HDL.

Hay variaciones relevantes en cuanto al efecto de los distintos compuestos estrogénicos sobre los lípidos. Entre los anticonceptivos hormonales, los de tercera generación parecen ofrecer un mejor perfil lipoproteico, por lo que en este sentido son los más recomendables, pero se asocian a un mayor riesgo de trombosis venosa. En personas con trastornos hiperlipidémicos primarios, los estrógenos pueden producir una importante hipertrigliceridemia, incluso a veces con presencia de quilomicrones. Los progestágenos reducen el cHDL con cierto incremento de las LDL. Los antipsicóticos de segunda generación se asocian con obesidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y diabetes mellitus tipo 2¹⁶.

Embarazo

Es frecuente encontrar hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia moderadas, especialmente en los últimos meses de embarazo. Las alteraciones desaparecen en el posparto. Hay elevación de VLDL, LDL e incluso HDL, posiblemente debido a la hiperproducción estrogénica. Esta circunstancia debe ser tenida en cuenta en las personas con una hiperlipidemia previa, que puede empeorar de forma llamativa, lo que obligará a extremar las recomendaciones dietéticas. El embarazo puede agravar tanto la hipercolesterolemia como la hipertrigliceridemia. Especialmente graves pueden ser las complicaciones gravídicas de las hiperquilomicronemias congénitas, que pueden dar lugar a pancreatitis muy graves, por lo que en estas jóvenes se debería desaconsejar el embarazo. Es una recomendación lógica evitar el empleo de cualquier hipolipidemiante durante el embarazo¹⁷.

Bibliografía

1. Brunzell JD, Faylor RA. Diagnosis and treatment of dislipidemias. En: Dale DC, editor. ACP medicine 2006 edition. Vol. 1. New York: WebMD; 2006.
2. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003;108:519-23.
3. Hodis HN, Mack WJ, Krauss RM, et al. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: clinical aspects. *Clin. Cardiol.* 1999;22:1161-77.
4. Yuan G, Al-Shalid KZ, Engele RA. Hipertrigliceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007;176:1113-20.
5. Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency and hepatic lipase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AI, Sly WD, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherit disease. 8th ed. Vol. 3. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 2789-816.
6. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperalipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-84.
7. Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:482-9.
8. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
9. Cía Gómez P, Cía Blasco P. Asociación de factores de riesgo (síndromes metabólicos). En: Millán Núñez-Cortes J, editor. *Medicina Cardiovascular*. Barcelona: Masson; 2005;10:471-84.
10. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Efectes of lowering elevated LDL coleterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274:1771-4.
11. Brunzell JD. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;6:1009-17.
12. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride and mortality from coronary heart disease. *N. engl J Med* 1993;328:1220-5.

13. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:312-9.
14. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandrial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-85.
15. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipaemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected pacientes. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:10-4.
16. Tarricone I, Casoria M, Gozzi BF, et al. Metabolic risk factor profile associated with use of second generation antipsychotics: a cross sectional study in a community mental health centre. *BMC Psychiatry* 2006;6:11.
17. Álvarez-Sala LA, Muñoz Rivas N, Caño Hortonedá M, Teigell García L. Trastornos de las lipoproteínas. En: Perezagua Clamagirand C, editor. *Tratado de Medicina Interna (II)*. Madrid:Ariel; 2005. p. 2574-8.

CAPÍTULO V

Tratamiento de las hipertrigliceridemias

FRANCISCO PÉREZ-JIMÉNEZ, PABLO PÉREZ-MARTÍNEZ Y JOSÉ LÓPEZ-MIRANDA
*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.*

INTRODUCCIÓN

Las hipertrigliceridemias son un conjunto de procesos de significado muy heterogéneo, tal como se ha discutido en los capítulos previos de esta monografía. Precisamente, por dicha complejidad, es difícil dar recomendaciones demasiado concretas, sobre todo porque además carecemos de evidencias clínicas en la mayoría de las situaciones, lo cual destaca la importancia del juicio clínico en el tratamiento de estos pacientes. Hay formas de hipertrigliceridemia que, por su escasa entidad, por no acompañarse de alteraciones en los valores de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) o de baja densidad (cLDL), y por no estar asociadas a manifestaciones propias de un síndrome metabólico, no precisan más que de un seguimiento ocasional. En otros casos, sobre todo en las formas graves, se plantea la necesidad de un tratamiento urgente, ante el riesgo de que se desencadene una pancreatitis aguda, amenazante para la vida. En esta presentación nos referiremos brevemente a las medidas terapéuticas disponibles y, en una segunda parte, definiremos las recomendaciones generales para su manejo, de acuerdo con el grado de enfermedad.

TRATAMIENTO

El abordaje de las situaciones que cursan con aumento de triglicéridos plasmáticos debe iniciarse con cambios terapéuticos de estilo de vida, quedando los fármacos para una opción posterior, cuando las medidas no farmacológicas no controlen el proceso. Una excepción a ello, que exige tratamiento inicial con fármacos, es cuando la hipertrigliceridemia conlleve riesgo de pancreatitis. Existe, sin embargo, cierta discusión en la literatura, sobre cuando utilizarlos en la prevención cardiovascular, ya que algunos autores consideran que no está probada su eficacia¹, en tanto que otros estudios consideran que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente, incluso tras corregir por valores de cHDL y cLDL². Ante este escenario, aquí seguiremos el criterio del NCEP (National Cholesterol Education Program), que relaciona directamente a esta entidad con el riesgo coronario, y recomendamos la introducción de fármacos cuando las medidas generales no reduzcan sus concentraciones a límites adecuados³. Este hecho adquiere especial significación en personas con elevado riesgo cardiovascular, diabéticos y aquellos otros en los que otras fracciones lipídicas se encuentren alteradas. Por ello es importante que a todo paciente con hipertrigliceridemia le calculemos el cLDL y, cuando no sea posible, el colesterol no HDL, ya que el primero no es posible hacerlo con la fórmula de Friedewald, cuando los valores de triglicéridos superan los 300 mg/dl. El documento antes citado, elaborado por el NCEP, considera que el riesgo cardiovascular es elevado, moderado o alto, cuando el citado colesterol no HDL supera los valores de 160, 190 o 220 mg/dl, según existan asociados otros factores de riesgo.

Cambios en el estilo de vida

Controlar el peso es clave para la normalización de los triglicéridos, por lo que garantizar la actividad física y recomendar una

dieta adecuada es fundamental, buscando un equilibrio energético para mantener el peso en el nivel óptimo. La dieta debe contemplar reducir su contenido en hidratos de carbono, en especial azúcares simples, aumentando el de hidratos de carbono complejos y alimentos ricos en grasa monoinsaturada, con un aporte limitado de grasa saturada. Un modelo dietético adecuado para ello es el de la dieta mediterránea, a pesar de que conceptualmente no exista un patrón específico de este tipo de dieta. De este modo, consumir aceite de oliva como grasa visible fundamental, favorecer el aporte de frutas, verduras, hortalizas, cereales enteros, legumbres y frutos secos, pescado 3-4 veces a la semana, lácteos desnatados, carne de ave sin grasa, disminuir la ingesta de carnes grasas a 2 veces al mes y excluir de la dieta los alimentos con azúcares refinados, permitirá un aporte nutricional completo, variado y efectivo para reducir los valores de triglicéridos. En este contexto es especialmente útil tomar pescado azul un par de veces a la semana, ya que como se comenta seguidamente, los ácidos grasos (AG) ω -3 pueden reducir los triglicéridos plasmáticos. También debe excluirse de la dieta el consumo de bebidas alcohólicas, el tabaco y asegurarse de que no se está tratado con ningún fármaco que eleve los triglicéridos. Estas medidas, en especial si se normaliza el peso y se realiza ejercicio físico regular, normalizan los valores de triglicéridos en la mayor parte de los pacientes. Si no es así, y se considera indicado, se planteará el uso de medicamentos que permitan alcanzar los objetivos terapéuticos.

Estatinas

Aun siendo fármacos fundamentalmente destinados a reducir el cLDL, también tienen una influencia destacada sobre los niveles de triglicéridos. Este efecto suele ser paralelo a su acción sobre el colesterol por lo que la monoterapia con estatinas puede ayudar a controlar, en pacientes con LDL elevado, los incrementos

simultáneos de triglicéridos de menor gravedad. El empleo de estos fármacos, en esta población, es fundamental, y no sólo por su posible acción sobre los triglicéridos, sino que una gran mayoría de los pacientes precisarán estatinas, para normalizar su cLDL o su colesterol no HDL. Una buena opción es la fluvastatina que, con su buena tolerancia, en dosis de 20 a 80 mg diarios, ayuda además a reducir los triglicéridos plasmáticos entre el 20 y el 40%, suficiente para normalizar la mayoría de los casos⁴.

Fibratos

Hace años existían más moléculas pertenecientes a este grupo terapéutico, derivado del ácido fibríco. Hoy, sin embargo, los que prácticamente se utilizan son el genfibrozilo, en especial en Estados Unidos, y el fenofibrato, sobre todo en Europa. Su eficacia permite descensos de triglicéridos entre el 40 y el 60%, y son mayores en los pacientes con formas más graves. Además incrementan moderadamente el cHDL, y llegan a elevarlo entre el 15 y el 25%. Existen evidencias de que estos fármacos reducen el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad (prevención secundaria), reduciendo la progresión del proceso coronario, seguido con angiografía, en diabéticos tipo 2⁵.

Pero los ensayos clínicos que con más consistencia apoyan el beneficio del tratamiento con fibratos son el Helsinki Heart Study⁶ (HHS) y el Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial⁷ (VA-HIT). En el primero se demostró que una dosis diaria de 1,2 g/día de genfibrozilo redujo de manera significativa la incidencia de infarto agudo de miocardio y de muerte coronaria en una población relativamente joven (47 años) de hombres. Entre sus características se encontraba el que los participantes no tenían enfermedad previa (prevención primaria) y su cLDL medio era elevado (189 mg/dl), consiguiéndose un descenso del 11% tras el tratamiento. Además tenían un discreto

aumento de los triglicéridos (176 mg/dl), que se reducía en el 35%, mientras que el cHDL, que era normal (47 mg/dl), se incrementó el 11%. La información más relevante de este ensayo fue la observación de que los pacientes con menores concentraciones de cHDL, y cifras más altas de triglicéridos, presentaban más hipertensión, sobrepeso e hiperglucemia, y eran además los que más se beneficiaron del tratamiento. Es interesante que recientemente se han evaluado los participantes en el HHS, tras 18 años de evolución, observándose un 23% de descenso de mortalidad cardiovascular en los que inicialmente se trataron con genfibrozilo, siendo dicho descenso del 71% en los que tenían un índice de masa corporal (IMC) y triglicéridos en el tercil superior, con un 33% de descenso de riesgo en la mortalidad total. Estos datos, consistentemente similares a los de los estudios más recientes, y que comentaremos seguidamente, mostraron que el beneficio fue sin embargo insignificante de los que tenían normopeso o triglicéridos en terciles bajos⁸.

El VA-HIT es un estudio más reciente que abordó la utilidad del tratamiento, con la misma dosis de genfibrozilo, en prevención secundaria. Se seleccionaron participantes de más edad (64 años), con cHDL bajo (32 mg/dl), y con cLDL considerablemente inferior al del anterior estudio (112 mg/dl). En este caso se demostró una reducción de episodios tanto coronarios como cerebrales⁹. Un hecho que llamó la atención fue que, frente a lo esperado, la reducción de riesgo se observó a pesar de que los valores de cLDL se incrementaron el 4% en el grupo tratado, si bien se observó un descenso de triglicéridos del 31% y un aumento de cHDL del 6%. Como explicación a este hecho es de destacar un análisis reciente, de los resultados del estudio, donde se comprobó que los cambios lipídicos se acompañaron de modificaciones favorables en las lipoproteínas, con aumento del tamaño de las LDL y reducción del número total de partículas, en especial de las más aterogénicas, pequeñas y densas. Junto a ello

se incrementaron las HDL más pequeñas, lo que supone proporcionar una superficie lipoproteica mayor, para potenciar el intercambio de colesterol y, por lo tanto, incrementar su transporte reverso. En esa idea, se observó que estos cambios eran predictores del riesgo de sufrir episodios cardiovasculares. Además, el VA-HIT vino a corroborar una información interesante, que se vislumbraba ya en el HHS, y es que la reducción de mortalidad coronaria (41%) sólo fue evidente en los pacientes con diabetes; es más, también fue significativo el descenso de mortalidad por todas las causas, que fue del 26%. En contraste, en el resto de los participantes el beneficio fue muy inferior, sin llegar a ser significativa ni la mortalidad ni los episodios coronarios.

Otro estudio de intervención, con derivados del ácido fibríco, es el Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)¹⁰, ensayo de prevención secundaria con 400 mg/día de bezafibrato, y en el que la selección de pacientes siguió criterios muy similares a los que rigieron en el VA-HIT, es decir, valores medios de cHDL de 35 mg/dl y de cLDL de 149 mg/dl. Pero en contraposición con éste, no se observó reducción de riesgo, a pesar de que el cHDL se incrementó de manera notoria (18%) y los triglicéridos se redujeron el 21%. Aunque hay dudas sobre si el fracaso terapéutico podría deberse a que los pacientes del grupo placebo tuvieron un elevado porcentaje de tratamientos fuera de protocolo, sin duda también se podría atribuir a que en la selección de pacientes se excluyeron los diabéticos y los que tenían glucemia elevada. Es más, corroborando datos previos, es interesante el hecho de que en el grupo de pacientes con triglicéridos de más 200 mg/dl se encontró una reducción significativa de episodios coronarios. Más aún, en un análisis posterior se observó que un subgrupo de 1.470 individuos, equivalente al 48% de la población original, y que tenían rasgos de síndrome metabólico, el bezafibrato redujo la incidencia de infarto de miocardio o de muerte coronaria en el 25%, mientras que fue inefectivo en el resto de los participantes

(n = 1.620)¹¹. Además, recientemente se ha demostrado que el tratamiento con bezafibrato redujo el desarrollo de nuevos casos de diabetes mellitus y disminuyó los valores de insulina basal. Estos hechos, que coinciden con datos previos, según los cuales el bezafibrato reducía los niveles de glucemia, se ponen en relación con la afinidad de la molécula por los PPAR (*peroxisome proliferator-activator receptor*), tanto alfa como gamma¹².

Pero el estudio más reciente, con fibratos, es el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD). En este caso, 9.795 pacientes con diabetes tipo 2 se aleatorizaron en 2 grupos, uno de los cuales fue tratado con fenofibrato¹³. Este estudio es el primer ensayo dirigido a investigar el beneficio del tratamiento en pacientes diabéticos, presuntamente la diana más atractiva para este grupo de moléculas, partiendo de los conocimientos previos. La mayoría de los participantes seleccionados fueron hombres (68%) sin enfermedad cardiovascular previa (78%), con un IMC de 30 o superior (49%) y con el típico patrón lipídico del diabético (cLDL de 119 mg/dl, triglicéridos de 172 mg/dl y cHDL de 42,5 mg/dl). Pero frente a lo esperado, al finalizar el estudio, que tuvo una duración media de 5 años, el descenso de infarto de miocardio y de muerte coronaria fue sólo del 11%, sin alcanzar significación estadística. Curiosamente, la mayoría de los beneficios se observaron en la necesidad de revascularización, lo que hizo que la suma de todos los episodios se redujera significativamente, al igual que lo fue la incidencia de infarto de miocardio aislado (19%). Sin embargo, y como contrapartida, se recogió un aumento de muertes de causa coronaria. Los decepcionantes resultados de este trabajo pueden tener distintas explicaciones, una de las cuales es el escaso incremento observado en el cHDL (5%), a pesar del descenso del cLDL (11%) y de los triglicéridos (29%). No obstante, en el VA-HIT el aumento de aquella fracción fue similar, lo que no impidió los resultados positivos. Pero tal vez el hecho más llamativo, que pudo difuminar el

beneficio, es el elevado porcentaje de pacientes que se trataron fuera de protocolo, ya que el 17% del grupo placebo recibieron otros hipolipemiantes, principalmente estatinas, frente al 8% del grupo de fenofibrato. De hecho, la reducción de episodios cardiovasculares primarios fue del 11%, como antes comentamos, pero cuando se hizo el ajuste por tratamientos no previstos, la reducción de riesgo fue del 19% ($p = 0,01$). Este hecho, que ya se había apuntado en el estudio BIT, deja en el aire la eficacia real del fármaco, que pudo quedar encubierta por el inadecuado protocolo de seguimiento. También se ha sugerido que las diferencias con respecto a los estudios previos, hechos con derivados diferentes de ácido fibríco, gemfibrozilo o bezafibrato, podrían deberse a efectos diferenciales entre las distintas moléculas, sugerencia para la que aún no tenemos respuesta. Lo que sí podemos afirmar, a la luz de todos estos trabajos, es que son fármacos seguros, que no aumentan el riesgo de cáncer ni enfermedades no cardiovasculares. Tampoco incrementan el riesgo de litiasis biliar, como sucedía con el clofibrato. Se ha indicado, en estudios de corta duración, que podrían aumentar los valores de homocisteína y creatinina, pero en cualquier caso son alteraciones reversibles que no incrementan el riesgo cardiovascular¹⁴.

Actualmente hay un nuevo estudio en curso, el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), que concluirá en 2009 y que se supone que resolverá muchas dudas planteadas a raíz del estudio FIELD (<http://www.accordtrial.org/web/public/index.cfm>; acceso el 11 de diciembre de 2007). Al igual que en este último, se han incluido pacientes con diabetes y se comparan fenofibrato asociado a simvastatina frente a simvastatina en monoterapia, lo cual evita tratamientos fuera de protocolo. Es de esperar, a la vista de los estudios previos, que el ACCORD pueda consolidar al fenofibrato como terapia asociada a la simvastatina, en el tratamiento de la dislipemia del diabético. Otra cuestión sería el hecho de que estos fármacos, como activadores de los

PPAR α , puedan ser sustituidos por otros fármacos en avanzado desarrollo, con un potencial mucho mayor sobre estos receptores. Es más, es posible que estos futuros fármacos ejerzan su protección cardiovascular sobre mecanismos diferentes a los triglicéridos, dado el amplio espectro de sus efectos.

Ácido nicotínico

Este fármaco induce una gama de efectos lipídicos muy interesantes, con descenso de triglicéridos (30 a 50%), incremento de cHDL (20 a 30%) y descenso de cLDL (5 a 25%). Ello supone que, aunque su efecto sobre los primeros es inferior a los fibratos, los supera en su acción sobre el cHDL¹⁵. Existen pocos estudios que evalúen su eficacia clínica, siendo el principal el Coronary Drug Project. Este trabajo, realizado hace más de 30 años, demostró en una gran población que reducía modestamente el riesgo de infarto de miocardio no mortal (8,9 frente a 12,2%) sin diferencias en mortalidad total a los 5 años¹⁶. En un grupo que se evaluó a los 15 años, se observó una reducción significativa de la mortalidad en el grupo del ácido nicotínico, con un índice de NNT (número necesario a tratar) de 17 en 15 años¹⁷. El empleo de este fármaco conlleva una serie de efectos secundarios que limita su uso, e incluye incrementos de glucemia y de enzimas hepáticas, junto a síntomas vasomotores, como rubor facial. El primero plantea dudas sobre su indicación en pacientes diabéticos, aunque un documento europeo de consenso considera que el riesgo es pequeño y que el hecho de ser diabético no es razón para prescindir de su empleo en pacientes con aumento de triglicéridos y descenso de cHDL¹⁸. Los otros efectos, tanto la afectación hepática como el rubor facial, se pueden minimizar comenzando con dosis bajas que se aumentarán gradualmente. También se ha intentado evitar el efecto vasomotor, con resultados parciales, con la toma previa de aspirina o con presentaciones de liberación retardada. Entre nosotros no disponemos de una presentación

comercial de ácido nicotínico, aunque en la actualidad está en avanzado estudio una preparación que contiene un componente que evita el efecto vasomotor, por lo que si los resultados son satisfactorios se espera comercializar en corto tiempo, soslayando nuestra carencia de un fármaco que se ha mostrado muy eficaz para controlar la dislipidemia típica del síndrome metabólico.

Ácidos grasos omega-3 de larga cadena

Los AG ω -3 de larga cadena, como se comenta en otro capítulo de esta monografía, en dosis entre 2 y 4 g diarios pueden descender sus niveles entre el 30 y el 50%¹⁹. Pero además, estudios aleatorizados han demostrado que estos agentes son, junto a las estatinas, los únicos que reducen los lípidos plasmáticos y disminuyen la mortalidad por todas las causas, en pacientes con enfermedad coronaria²⁰. No obstante, dado el amplio espectro de sus efectos biológicos, el potencial beneficio cardiovascular derivaría de unas acciones que van mucho más allá de la reducción de los triglicéridos. Un hecho interesante es la seguridad de su administración, dado que las manifestaciones secundarias más frecuentes son una ocasional intolerancia digestiva, con el empleo de dosis altas, y el regusto a pescado, efectos que se pueden minimizar si las cápsulas se ingieren en el momento de irse a la cama o mezcladas con las comidas. Y es que en su eficacia no influye el momento del día en que se administren, lo que le da gran flexibilidad a su empleo.

Tratamiento combinado

En ciertos casos, y sobre todo en las hipertrigliceridemias graves o las que se asocian a un aumento de cLDL, es necesario utilizar tratamientos combinados. El que más frecuentemente se plantea es el de las estatinas con los fibratos, lo que se debe hacer con precaución ante el riesgo de que aumente el riesgo de hepatotoxicidad o miopatía. Por ello se debe seleccionar con cuidado el fárma-

co que se va a asociar, además de evitar factores personales que aumentan dicho riesgo. En ese sentido es aconsejable utilizar mejor el fenofibrato que el gemfibrozilo, no utilizarlo en pacientes ancianos, en los que han sido sometidos a cirugía, en procesos agudos o graves, en especial en la enfermedad renal, o en los polimedificados²¹. Otras posibles asociaciones son las de los ω -3 con estatinas, capaces de inducir un efecto adicional sobre los triglicéridos del 30%²². También se ha probado la asociación de ácido nicotínico con simvastatina, con resultados positivos en la reducción del riesgo cardiovascular, pero sin que dicha asociación se haya comparado con los fármacos administrados de forma aislada²³.

MANEJO DEL PACIENTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA

En la **tabla 1** se resumen las medidas iniciales que se deben tomar con estos pacientes. Inicialmente debe ser evaluado, para

Tabla 1. Recomendaciones iniciales que deben tenerse en cuenta en pacientes con hipertrigliceridemia

- Cambios terapéuticos en el estilo de vida, incluyendo la dieta adecuada para su peso, no fumar, no beber alcohol y aumento de la actividad física. En los casos graves se restringirá drásticamente el aporte de grasa
- Reducir los triglicéridos por debajo de 500 mg/dl para prevenir pancreatitis
- Plantear siempre, como objetivo primario, alcanzar los objetivos indicados para el cLDL
- En las hipertrigliceridemias de más de 300 mg/dl, se buscará el objetivo secundario de colesterol no HDL, al no poderse valorar el cLDL
- En casos de alto riesgo se debe plantear el objetivo terciario, basado en los objetivos de cHDL

cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; LDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad.

excluir las causas de hipertrigliceridemia secundaria. Si es diabético, se debe optimizar el control metabólico, lo que puede facilitar la normalización de los triglicéridos. Otra medida inicial es proceder a la estratificación del riesgo cardiovascular, considerando de alto riesgo, según el ATP-III, a los que tienen más del 10% de posibilidad de sufrir un episodio coronario en 10 años, los diabéticos y los que ya tienen enfermedad cardiovascular. La siguiente iniciativa será la de hacer recomendaciones para modificar el estilo de vida, tal como se indicó previamente. Además, se valorará el empleo de fármacos, para llevar el cLDL a objetivos adecuados, de acuerdo con el riesgo del paciente. En los casos en los que no pueda calcularse esta fracción lipídica, debido a la hipertrigliceridemia, se establecerá como objetivo terapéutico secundario el colesterol no HDL, como antes indicamos³. A continuación tomaremos la decisión de tratar la propia hipertrigliceridemia, lo que dependerá de su intensidad, como se indica en la **tabla 2** y se comenta a continuación.

Tabla 2. Clasificación de los triglicéridos plasmáticos, comparando los antiguos criterios del ATP II con el ATP III¹

Clasificación de los triglicéridos	Niveles del ATP-II (mg/dl)	Niveles del ATP III (mg/dl)
Normales	<200	<150
Límites altos	200-399	150-199
Elevados	400-1000	200-499
Muy elevados	>1.000	>500

Triglicéridos en límites altos

En estos pacientes no está indicado el tratamiento farmacológico, y el cLDL es el objetivo final. Es importante insistir en la identificación de un posible síndrome metabólico y en descartar las causas de hipertrigliceridemia secundaria.

Triglicéridos elevados

Cuando el paciente tiene un cLDL alto, el fármaco de primera elección es una estatina. Cuando éste se sitúe en límites aceptables, y no exista un riesgo cardiovascular elevado, se podrá iniciar tratamiento con fibratos o aceite de pescado, lo que ayuda a alcanzar valores óptimos de colesterol no HDL, sin olvidar que no existe evidencia clínica de su eficacia en prevención primaria. Con los nuevos criterios, que aconsejan un tratamiento más intensivo en pacientes de alto riesgo, muchos de los que están en tratamiento con estatinas precisarán una terapia combinada, para alcanzar objetivos de cLDL, no HDL y HDL. En este caso, tal como hemos comentado, se asociarán fibratos o aceite de pescado, aunque no hay evidencia de que una combinación sea mejor que otra, si bien parece razonable emplear ω -3 cuando exista enfermedad cardiovascular previa, además de ser mejor tolerado y plantear menos problemas de interacción farmacológica con otros tratamientos. Una vez que se inicia el tratamiento se debe realizar una evaluación a los 3 meses, tiempo más que suficiente para que se perciba la eficacia del fármaco. Si no se ha conseguido el objetivo se debe insistir en las medidas de estilo de vida, reevaluándolo de nuevo pasados otros 3 meses, momento en el que se plantea dosificar la medicación o asociar otro fármaco.

Triglicéridos muy elevados

Estos pacientes raramente se controlan con recomendaciones generales, y requieren casi siempre el empleo de fármacos. En su caso, el objetivo inicial es reducir el riesgo de pancreatitis aguda, sobre todo si tienen valores superiores a 1.000 mg/dl. Para ello se debe recomendar la dieta muy pobre en grasa (15% o menos de aporte calórico total), preferentemente con monoinsaturados, con abstinencia estricta de alcohol. En estos casos se consigue a

veces una respuesta espectacular, y es razonable que inicialmente se les someta a un seguimiento inmediato, incluso diario, hasta que se alcance un valor plasmático inferior a 500 mg/dl. Con ello que se reduce el riesgo y se puede iniciar tratamiento farmacológico, dilatando el posterior seguimiento hasta 1-2 meses, siguiendo la pauta de los pacientes con concentraciones menos elevadas de triglicéridos. En casos extremos, con cifras superiores a 2.000 mg/dl, suelen subyacer complejos problemas metabólicos, como se indica en otro capítulo. En esta situación raramente se consigue su normalización, debiendo emplearse terapia combinada con fibratos y aceite de pescado, con el objetivo de conseguir valores situados por debajo de 500 mg/dl, y así alejar el riesgo de pancreatitis aguda. No obstante, esta pauta debe plantearse con prudencia porque no hay evidencia clínica de que el tratamiento combinado prevenga el desarrollo de esta complicación.

Bibliografía

1. Cucuzella M, Smith P, Nashelsky J. When should we treat isolated high triglycerides? *J Fam Pract* 2004;53:142-14.
2. Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to pharmacologic therapy. *Am J Cardiol* 2001;87:1174-80.
3. Executive Summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
4. Oh RC, Lanier JB. Management of Hypertriglyceridemia. *Am Fam Physician* 2007;75:1365-71.
5. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
6. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.

7. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-18.
8. Tenkanen L, Manttari M, Kovanen, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006;166:743-8.
9. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalurova I, Schaefer EJ, McNamara JR et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-63.
10. The BIP Study Group Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
11. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154-60.
12. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Adler Y, Shemesh J, Tanne D, et al. Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Eur Heart J* 2005;26:2032-8.
13. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scout R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
14. Robins SJ, Bloomfield HE. Fibrin acid derivatives in cardiovascular disease prevention: results from the large clinical trials. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:431-39.
15. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:695-705.
16. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
17. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:145-55.

18. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin* 2005;21:665-82.
19. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul L, Shachter NS, Windsor SL, Adams M et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-91.
20. Studer M, Briel M, Leimonstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. A systematic review. *Arch Intern Med* 2005;167:725-30.
21. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310-16.
22. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridemia. *Heart* 2001;85:544-48.
23. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.

CAPÍTULO VI

Efectos metabólicos y cardiovasculares de los ácidos grasos ω -3

EMILIO ROS

*Unidad de Lípidos. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III.
Madrid.*

INTRODUCCIÓN

En la década de 1970, investigadores daneses describieron que los esquimales de Groenlandia tenían unas tasas muy bajas de morbimortalidad cardiovascular, un perfil lipídico peculiar, con cifras notablemente más bajas de triglicéridos y un colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) más alto, y una menor tendencia a la trombosis que daneses apareados por sexo y edad, a pesar de que la dieta esquimal era mucho más alta en grasa que la danesa¹. Sin embargo, la dieta esquimal también era peculiar, porque la mayor parte de esta grasa procedía del consumo de pescado y mamíferos marinos, fuentes importantes de ácidos grasos (AG) ω -3 o n-3, con lo que se estableció por primera vez el nexo entre estos AG de cadena larga muy poliinsaturados y la protección cardiovascular.

En los últimos 30 años, se han acumulado múltiples y sólidas evidencias científicas sobre el beneficio cardiovascular y metabólico

de la ingesta de pescado, suplementos de aceites de pescado o concentrados de AG ω -3 con pureza farmacológica, como el Omacor[®], que proceden tanto de estudios epidemiológicos como de ensayos clínicos, y han sido revisados con detalle en publicaciones recientes²⁻⁶. A continuación discutiremos brevemente estas evidencias, haciendo especial hincapié en el efecto hipotrigliceridemiante.

ÁCIDOS GRASOS ω -3 Y TRIGLICÉRIDOS

El primer estudio clínico que demostró el notable efecto hipotrigliceridemiante de la ingesta de aceite de pescado rico en AG ω -3 (aceite de salmón) en pacientes con hipertrigliceridemia grave se publicó hace más de 20 años⁷. Desde entonces se han realizado numerosos estudios confirmando que la ingesta de AG ω -3 marinos (principalmente, ácidos eicosapentaenoico [EPA] y docosahexaenoico [DHA]) con pescado azul, aceite de pescado o cápsulas de aceite concentrado de pescado, tiene la capacidad de reducir la trigliceridemia, y éste es uno de sus efectos biológicos más estudiados y mejor conocidos (revisado en refs. 8-11).

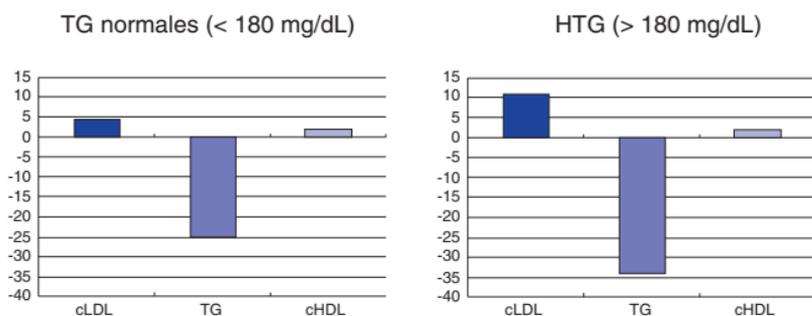
Efectos lipídicos de los ácidos grasos ω -3

Efectos sobre los lípidos en ayunas

En una detallada revisión de 65 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo publicada hace 10 años, Harris⁸ concluyó que la ingesta de un promedio de 3-4 g de AG ω -3 de origen marino reducía las cifras de triglicéridos basales entre el 25 y el 35%, lo cual se asociaba a aumentos del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de un 5 a un 10% y del

colesterol HDL de un 1 a un 3%. La dosis mínima que inducía una reducción significativa de triglicéridos era de 1,5 g/día, existía una relación dosis-respuesta y la eficacia era mayor en los individuos con hipertrigliceridemia que en los normolipidémicos (**fig. 1**). Una reciente revisión sistemática de 37 estudios clí-

Figura 1. Resumen de los resultados de un metaanálisis de 65 estudios aleatorizados de los efectos de los ácidos grasos ω -3 sobre el perfil lipídico



TG: triglicéridos. Adaptado de Harris WS⁸.

cos⁹ analiza los efectos lipídicos de dosis variables de AG ω -3 y confirma los efectos de reducción importante de la trigliceridemia en ayunas y aumentos discretos del cHDL y cLDL (**tabla 1**). De nuevo, se constata que la eficacia en la reducción de triglicéridos es dependiente de la dosis y mayor cuanto más elevada es la trigliceridemia inicial. En otro trabajo reciente¹⁰, se revisa la eficacia hipotrigliceridemiante de Omacor[®] (preparado de aceites de pescado con pureza farmacológica, conteniendo EPA 465 mg, DHA 375 mg y otros AG ω -3 60 mg, un total de 0,9 g de AG ω -3 por cápsula) observada en 12 estudios clínicos controlados con placebo efectuados en un total de 1.443 pacientes con hipertrigliceridemia moderada o grave, a los que se adminis-

Tabla 1. Cambios absolutos lipídicos y del control glucémico con ácidos grasos ω -3. Metaanálisis de estudios clínicos publicados hasta abril de 2003

Variables	N.º estudios (pacientes)	Dosis EPA y/o DHA	Cambio (IC del 95%)	P
Lípidos, mg/dl	37 (8000)	0,8 a 5,4 g		
Triglicéridos			-27 (-33 a -20)	<0,001
cHDL			1,6 (0,8 a 2,3)	<0,001
cLDL			6 (3 a 8)	<0,001
Control glucémico	28 (1700)	0,6 a 4,6 g		
Glucemia, mg/dl			3 (-0,2 a 6)	NS
HbA1c, %			0,1 (-0,01 a 0,2)	NS

Adaptada de Balk et al⁹.

tró el preparado en dosis de 4-6 g/día durante períodos de tiempo variables. Los resultados muestran reducciones consistentes de los triglicéridos basales entre el 19% y un 47%, con los consabidos leves aumentos del cHDL y cLDL y una mayor respuesta cuando la trigliceridemia basal es más alta. La respuesta lipídica a los AG ω -3 es similar en pacientes diabéticos que en individuos no diabéticos¹², por lo que la dislipidemia característica del síndrome metabólico y la diabetes también es una de sus dianas terapéuticas.

Efectos sobre la lipemia posprandial

El consumo de AG ω -3 también tiene un claro efecto beneficioso sobre la lipemia posprandial, el estado metabólico habitual de los humanos durante el día, que se caracteriza por un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático, y es un importante factor de riesgo aterogénico¹³. Al prolongarse el tiempo de residencia de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en la circulación, se favore-

ce el intercambio de lípidos entre las lipoproteínas ricas en colesterol y en triglicéridos: las LDL y HDL pierden colesterol, que es transferido a las VLDL a cambio de triglicéridos. Esto tiene varias consecuencias adversas¹⁴:

1. Las LDL se enriquecen en triglicéridos, lo cual las hace un buen sustrato para la lipasa hepática, que los hidroliza dando lugar a la formación de LDL “densas y pequeñas”, con un aumento relativo del contenido de apolipoproteína B respecto al de colesterol; estas LDL anómalas penetran fácilmente en la pared arterial y son fácilmente oxidables, por lo que son captadas por los macrófagos y son, en definitiva, más aterogénicas que las LDL “normales”.
2. Las HDL también pierden colesterol y adquieren triglicéridos, que son hidrolizados por la lipasa hepática, con reducción de HDL₂, las partículas eficientes en el transporte reverso del colesterol, y aumento de HDL₃, partículas pequeñas y pobres en colesterol con escasa capacidad antiaterogénica.
3. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos que han adquirido colesterol de más por el aumento del intercambio lipídico también son aterogénicas, ya que no se captan bien por los receptores hepáticos y sí por los macrófagos de la pared arterial. Otras consecuencias de una lipemia posprandial exagerada son la activación de procesos oxidativos, inflamatorios y protrombóticos¹³, que se asocian a disfunción endotelial, la lesión vascular inicial de la aterosclerosis¹⁵.

De modo notable, la hiperlipidemia posprandial es especialmente sensible al consumo de AG ω -3, con reducciones importantes en dosis más bajas que las habitualmente utilizadas para demostrar una disminución de la trigliceridemia en ayunas^{16,17}. La mejoría de la lipemia posprandial justifica en parte porque el consumo de AG ω -

3 se asocia a una clara mejoría de la disfunción endotelial, tanto en estudios crónicos como agudos, tras la ingesta de una sola comida rica en AG ω -3^{18,19}.

Mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante

La reducción de los triglicéridos circulantes tiene lugar por inhibición de la síntesis y/o secreción a la sangre de las VLDL, aceleración de su catabolismo por estimulación de la actividad LPL, o una combinación de ambos efectos. En estudios cinéticos con VLDL radiomarcadas, se ha demostrado que los AG ω -3 reducen la síntesis de VLDL²⁰. Ya que las VLDL y los quilomicrones compiten por el mismo mecanismo de deslipidación dependiente de la actividad LPL, es obvio que la disminución de VLDL promoverá el catabolismo de quilomicrones, reduciendo así la respuesta lipídica posprandial²¹. Además, los AG ω -3 incrementan la actividad de la LPL²¹ y promueven la expresión de su ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en tejido adiposo²². Por tanto, el efecto hipotrigliceridemiante de los AG ω -3 depende de un mecanismo mixto, de menor entrada a la circulación y mayor aclaramiento de VLDL.

¿Cuál es el mecanismo molecular de estos efectos? Existen numerosas evidencias experimentales de que los AG ω -3 son potentes activadores y represores de la expresión de factores de transcripción de múltiples genes^{23,24}. En roedores, la administración de agentes hipotrigliceridemiante clásicos, como los fibratos, induce la proliferación de peroxisomas en los hepatocitos, por lo que también se les conoce con el nombre genérico de proliferadores peroxisómicos. El primer receptor nuclear activado por proliferadores peroxisómicos (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR), el PPAR α (NR1C1) se identificó a finales de la década de los ochenta²⁵. Posteriormente se han identificado los receptores PPAR β/δ (NR1C2) y PPAR γ

(NR1C3). Los PPAR son receptores nucleares que se caracterizan por actuar en forma de heterodímeros con el receptor del ácido 9 *cis*-retinoico, unirse al ADN por un elemento de respuesta a PPAR con una secuencia fija e interactuar con proteínas correpresoras y coactivadoras de la expresión génica. Aparte de los fibratos, los ligandos mejor conocidos de los PPAR son los AG poliinsaturados, prostaglandinas y tiazolidinedionas. Es importante subrayar que no todos los ligandos de los PPAR reclutan por igual el mismo conjunto de proteínas coactivadoras, de modo que, aunque existen efectos comunes, cada ligando individual puede presentar efectos diferenciados del resto²⁶.

El efecto inhibitor de la síntesis de triglicéridos y secreción de VLDL de los AG ω -3 es atribuible a dos mecanismos distintos de regulación de transcripción génica^{23,24}: estimulación de la oxidación de los AG en los hepatocitos, mediada por PPAR α , e inhibición de la síntesis de AG, que no depende de la activación del PPAR α , sino de cambios en la composición lipídica de regiones especializadas de las membranas celulares, que alteran sus propiedades biofísicas y determinan una redistribución del colesterol de estos microdominios de membrana hacia el citosol, con efectos reguladores del metabolismo de los AG²⁷. Por otra parte, la aceleración del aclaramiento de triglicéridos por estimulación de la actividad LPL sí sería mediada por PPAR α y es un mecanismo compartido con los fibratos^{23,24}. Por lo tanto, la reducción de triglicéridos por los AG ω -3 se produce por un mecanismo molecular compartido en parte con el de los fibratos, pero que no es exactamente el mismo, de lo cual se deduce que la asociación de ambos principios activos tiene un efecto hipotriglicéridemiente complementario.

Recientemente se ha demostrado, en un modelo de cultivo de células hepáticas murinas incubado con AG poliinsaturados con y

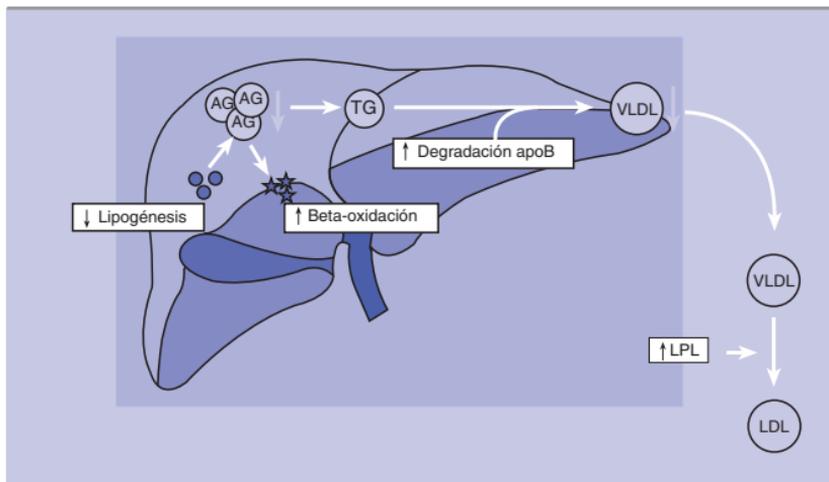
sin antioxidantes, un nuevo e interesante mecanismo por el que los AG ω -3 inhiben la secreción hepática de VLDL: la activación de la proteólisis intracelular de la apo B, un efecto que es mediado por la oxidación de estos AG muy poliinsaturados e inhibido por la administración de antioxidantes²⁸. El aumento de la disponibilidad celular de apo-B para la secreción de VLDL sería un efecto deletéreo de los antioxidantes que podría explicar en parte porque su administración en estudios clínicos puede asociarse a cambios adversos del perfil lipídico y no tiene efectos de protección cardiovascular²⁹. La activación de PPAR α por derivados oxidados de los AG ω -3 también activa su capacidad de transrepresión, inhibiendo así la actividad de factores de transcripción proinflamatorios, como el NF κ B³⁰. En la **figura 2** se esquematizan los mecanismos del efecto hipotriglicéremiante de los AG ω -3.

En resumen, numerosas evidencias de estudios experimentales sugieren que los AG ω -3 actúan a modo de interruptores generales en numerosos procesos del metabolismo celular relacionados con el metabolismo lipídico y energético y la inflamación.

Seguridad

Para un tratamiento eficaz de la hipertriglicéremia, se necesitan dosis de 2-4 g/día, que sólo pueden obtenerse a partir de suplementos o fármacos⁸⁻¹⁰, aunque en un estudio clínico reciente se consiguieron efectos similares con dosis más bajas, de sólo 1,5 g de DHA³¹. Hay que tener en cuenta que el contenido en AG ω -3 de los suplementos pueden variar considerablemente y desviarse de las cantidades indicadas en el etiquetado, lo cual no ocurre en preparados de pureza farmacológica del tipo del Omacor^{®32}. La American Heart Association² recomienda que estas dosis supra-fisiológicas se tomen bajo supervisión médica porque su potencial antitrombótico puede conducir a problemas de sangrado en

Figura 2. Esquema de los mecanismos hipotrigliceridemiantes de los ácidos grasos ω -3



La disminución de la producción hepática de VLDL depende en parte de una menor disponibilidad de sustrato para la síntesis de triglicéridos (TG) debida, por un lado, a la reducción de la síntesis de ácidos grasos (AG) y, por otro, a una mayor betaoxidación mitocondrial de los mismos. Un tercer factor que contribuye a la menor producción de VLDL es una menor disponibilidad de apo B-100 para su ensamblaje, debido a una aceleración de la degradación intracelular de la proteína. Además, se acelera el catabolismo de las VLDL circulantes gracias a un aumento de la actividad lipoproteína lipasa (LPL), lo cual puede conducir a un aumento de las LDL circulantes, cuya composición se normaliza, por lo que son menos aterogénicas.

individuos susceptibles. Sin embargo, existen escasas evidencias de que esto ocurra, incluso en pacientes que están bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes³³.

El pescado graso y los aceites derivados pueden estar contaminados con mercurio y otros tóxicos⁴, excepto en el caso de los concentrados de alta calidad que han sido previamente purificados, como el Omacor^{®32}. Es importante que los preparados de AG ω -3 contengan antioxidantes, sobre todo vitamina E, dada la susceptibilidad a la peroxidación de estos AG muy poliinsaturados.

Un presunto efecto adverso de las dosis altas de AG ω -3 que ha sido motivo de controversia es el aumento del 5-10% del cLDL que suele asociarse al descenso de triglicéridos (**fig. 1**). Sin embargo, existe una relación inversa entre la concentración sérica de triglicéridos y el tamaño de las LDL, de modo que cuando se reduce la trigliceridemia se generan LDL grandes y ricas en colesterol, que son menos aterogénicas que las LDL densas y pequeñas asociadas a la hipertrigliceridemia¹⁴. Por lo tanto, el aumento de cLDL asociado a la remisión de una hipertrigliceridemia indica que las VLDL se transforman más eficientemente en LDL de composición normal. Se trata de un fenómeno que se ha comprobado en estudios clínicos con AG ω -3³⁴ y que se observa también cuando los triglicéridos se reducen con dieta o con fibratos, por lo que en absoluto debe ser un motivo de preocupación.

Con respecto a la seguridad de los AG ω -3 en la diabetes, la reciente revisión sistemática de 28 estudios clínicos en pacientes diabéticos concluye que su administración a dosis medias de 3 g/día aumenta discretamente la glucemia, pero no tiene ningún efecto sobre las concentraciones de hemoglobina glucosilada, indicando que las dosis altas de AG ω -3 no empeoran el control metabólico de la diabetes⁹. Estos datos confirman que los efectos beneficiosos de los AG ω -3 sobre los triglicéridos son similares en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Tratamiento combinado con otros fármacos hipolipidemiantes

Como se ha comentado, existe una indicación terapéutica de los AG ω -3 en la hipertrigliceridemia, en dosis efectivas de entre 2 y 4 g/día. Si bien el tratamiento más frecuente de la hipertrigliceridemia son los fibratos, si éstos se sustituyen por AG ω -3 puede esperarse una eficacia similar en la regulación

lipídica, como lo demuestra un reciente estudio clínico que comparó gemfibrozilo (1.200 mg/día) con Omacor[®] (4 g/día) en pacientes con hipertrigliceridemia primaria grave³⁵. Una indicación clara de los AG ω -3 es el síndrome de quilomicronemia, con triglicéridos > 1.000 mg/dl y alto riesgo de pancreatitis aguda, con frecuencia difícil de controlar y resistente a los fibratos. Varios estudios han demostrado que los AG ω -3 en dosis de alrededor de 4 g/día inducen reducciones medias de los triglicéridos cercanas al 50% en estos pacientes, con lo que se minimiza el riesgo de pancreatitis³⁶. La experiencia del autor en pacientes con hipertrigliceridemia grave o síndrome de quilomicronemia tratados pero no controlados con fibratos es que estas dosis de AG ω -3 son muy eficaces y causan una reducción adicional de los triglicéridos de un 50% sin ningún efecto secundario, lo que confirma la complementariedad de estos dos principios activos en el tratamiento de la hipertrigliceridemia y sus distintos mecanismos de acción, a pesar de que ambos son activadores del PPAR α ³⁷.

Dada la frecuencia en aumento del síndrome metabólico, hay una demanda clara de tratamientos efectivos para la dislipidemia asociada, sea hipertrigliceridemia aislada o hiperlipidemia combinada. Por su elevado riesgo, muchos de estos pacientes requieren tratamiento con estatinas para alcanzar las cifras diana de cLDL, pero su efecto sobre los triglicéridos es limitado, por lo que con frecuencia debe asociarse un agente hipotrigliceridemiante. La elección de un fibrato para tratamiento combinado con estatinas aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas, mientras que los AG ω -3 están prácticamente desprovistos de interacciones y efectos adversos. La eficacia del tratamiento combinado estatinas-AG ω -3 se ha examinado en varios estudios, que han demostrado con claridad tanto sus efectos aditivos como su inocuidad^{38,39}.

En resumen, los AG ω -3 son una alternativa muy eficaz e inocua a los fibratos para la reducci3n de los triglic3ridos, en monoterapia en la hipertrigliceridemia aislada o en combinaci3n con estatinas en la hiperlipidemia combinada. Adem3s, los fibratos y los AG ω -3 tienen efectos complementarios, por lo que su asociaci3n terap3utica proporciona una herramienta muy 3til en el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave.

PROTECCI3N CARDIOVASCULAR POR LOS 3CIDOS GRASOS ω -3

La investigaci3n epidemiol3gica, cl3nica y experimental sobre los AG ω -3 y la protecci3n cardiovascular ha avanzado considerablemente desde las pioneras observaciones en los esquimales hace m3s de 30 a3os. Desde entonces, ha habido una pl3tora de estudios epidemiol3gicos que han confirmado la asociaci3n entre el consumo de pescado y la reducci3n del riesgo cardiovascular, sobre todo de la enfermedad card3aca coronaria mortal^{2-4,6,40}; se ha comprobado que la protecci3n cardiovascular se asocia al enriquecimiento del plasma, hemat3es y/o tejido adiposo en EPA y DHA, traduciendo un mayor consumo de pescado o suplementos de AG ω -3⁴¹; la administraci3n de dosis altas de EPA y DHA a diversos modelos animales ha demostrado un claro efecto protector del desarrollo de aterosclerosis experimental³; y se han llevado a cabo 2 importantes estudios de intervenci3n en pacientes con infarto de miocardio previo, uno en el que se aconsej3 el consumo de pescado azul en comparaci3n con otras 2 intervenciones nutricionales durante 2 a3os (Diet and Reinfarction Trial, DART)⁴², y otro en el que se administraron 0,885 g diarios de EPA + DHA (GISSI-Prevenzione)⁴³ en comparaci3n con placebo, vitamina E o AG ω -3 m3s vitamina E durante 3,5 a3os. Ambos estudios demostraron una reducci3n variable de muerte total, muerte cardiovascular y reinfarto no mortal en los grupos de

intervención con pescado y/o AG ω -3, siendo atribuible la mayor parte del beneficio a la disminución de muerte súbita cardíaca. Destaca de los resultados del estudio GISSI que la reducción de riesgo por los AG ω -3 se manifestó ya a los 6 meses del inicio del tratamiento⁴⁴. Los resultados de estos 2 estudios apoyan el papel terapéutico de los AG ω -3 en dosis de 1 g/día en el tratamiento de los pacientes que han sobrevivido un episodio de cardiopatía isquémica y no son consumidores habituales de pescado².

En un reciente metaanálisis de estudios epidemiológicos y clínicos⁴, Mozaffarian y Rimm observaron que un consumo modesto de pescado, de 1-2 raciones/semana, especialmente de pescado azul, reducía el riesgo de muerte coronaria un 36% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 20-50; $p < 0,001$) y la mortalidad por cualquier causa un 17% (IC del 95%: 0-32; $p = 0,046$). Con consumos de hasta 250 mg/día de EPA + DHA, el riesgo de muerte coronaria se redujo un 14,6% (IC del 95%: 8-21) por cada 100 mg/día, con una reducción del riesgo total del 36% (IC del 95%: 20-50). Para consumos mayores, la reducción adicional del riesgo fue escasa (0,0% de modificación por cada 100 mg/día; IC del 95%: -0,9% a +0,8%), indicando que existe un dintel de consumo diario de AG ω -3 a partir del cual no se obtiene un beneficio en cuanto a mortalidad, a diferencia del efecto reductor de triglicéridos, que aumenta con la dosis como ya se ha comentado.

Las abundantes evidencias científicas sobre los AG ω -3 indican que sus efectos de reducción del riesgo cardiovascular se deben en gran parte a la inhibición de arritmias y a sus propiedades antitrombóticas, con una contribución notable de otros efectos antiaterogénicos, como son la reducción de los triglicéridos, presión arterial, inflamación y crecimiento de la placa aterosclerótica⁴⁵, que las necesidades de espacio nos impiden comentar con más detalle. Si bien aún quedan muchas preguntas por responder sobre sus mecanismos de acción, la magnitud del beneficio car-

diovascular que se puede conseguir y el potencial de influenciar favorablemente otras enfermedades, está claro que actualmente podemos utilizar los AG ω -3 como agentes totalmente inocuos en el tratamiento de la hipertrigliceridemia en particular y del riesgo cardiovascular en general.

Bibliografía

1. Dyerberg J, Jorgensen KA. Marine oils and thrombogenesis. *Progr Lipid Res.* 1982;21:255-69.
2. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, ω -3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
3. Schmidt EB, Arnesen H, de Caterina R, Rasmussen LH, Kristensen SD. Marine ω -3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. *Thromb Res* 2005;115: 163-70.
4. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health. Evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885-99.
5. Calder PC. ω -3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S-19S.
6. Hu F. Evidencias epidemiológicas y clínicas de protección cardiovascular por el consumo de ácidos grasos ω -3. *Med Clin Monografías* 2007;8:20-4.
7. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985;312:1210-6.
8. Harris WS. ω -3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65 (Supl):1645S-54S.
9. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of ω -3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
10. Bays H. Clinical overview of Omacor[®]: a concentrated formulation of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98 (Supl):71i-6i.
11. Ros E. Papel de los ácidos grasos ω -3 en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. *Med Clin Monografías* 2007;8:15-9.

12. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000;23:1407-15.
13. Hyson D, Rutledge JC, Berglund L. Postprandial lipemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:437-44.
14. Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000;86 (Supl):L5-L10.
15. Ros E. Disfunción del endotelio y su relación con los factores de riesgo cardiovascular. En *Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias*. Pallarés C, Pintó X, eds. Barcelona: Exter, 2007. p. 131-44.
16. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1988;82:1884-93.
17. Park Y, Harris WS. ω -3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003;44:455-63.
18. West SG. Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:446-55.
19. Sanderson P, Olthof M, Grimble RF, Calder PC, Griffin BA, de Roos NM, et al. Dietary lipids and vascular function: UK Food Standards Agency workshop report. *Br J Nutr* 2004;91:491-500.
20. Harris WS, Connor WE, Illingworth RD, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990;31:1549-58.
21. Park Y, Harris WS. ω -3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2003;44:455-63.
22. Khan S, Minihane AM, Talmud PJ, Wright JW, Murphy MC, Williams CM, Griffin BA. Dietary long-chain ω -3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res* 2002;43:979-85.
23. Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B, Demeure O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr* 2005;135:2503-6.
24. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. ω -3 Fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl):1520S-5S.
25. Isseman I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 1990;347:645-50.

26. Vázquez M, Laguna JC. Receptores activados por proliferadores peroxi-sómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. *Endocrinol Nutr* 2000;47:301-10.
27. Ma DWL, Seo J, Switzer KC, Fan YY, McMurray DN, Lupton JR, Chapkin RS. ω -3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem* 2004;15:700-6.
28. Pan M, Cederbaum AI, Zhang Y-L, Ginsberg HN, Williams KJ, Fisher EA. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest* 2004;113:1277-87.
29. Krauss RM. Hold the antioxidants and improve plasma lipids? *J Clin Invest* 2004;113:1253-5.
30. Mishra A, Chaudhary A, Sethi S. Oxidized ω -3 fatty acids inhibit NFkB activation via a PPAR α -dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1621-7.
31. Maki KC, Van Elswyk ME, McCarthy D, Hess SP, Veith PE, Bell M, et al. Lipid responses to a dietary docosahexaenoic acid supplement in men and women with below average levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Nutr* 2005;24:189-99.
32. Brunton S, Collins N. Differentiating prescription ω -3-acid ethyl esters (P-OM3) from dietary-supplement ω -3 fatty acids. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1139-45.
33. Harris WS. Expert opinion. ω -3 fatty acids and bleeding - Cause for concern? *Am J Cardiol* 2007;99(6A):S44-S6.
34. Griffin BA. The effect of ω -3 fatty acids on low density lipoprotein sub-fractions. *Lipids* 2001;36(Supl.):S91-7.
35. Stalenhoef AF, de Graaf J, Wittekoek ME, Bredie SJ, Demacker PN, Kastelein JJ. The effect of concentrated ω -3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2000; 153:129-38.
36. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M, et al. Safety and efficacy of Omacor[®] in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-91.
37. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos ω -3. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:52D-61D.
38. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA, France M. An ω -3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered

- for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001;85:544-8.
39. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al; COMBination of prescription ω -3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription ω -3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-67.
 40. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.
 41. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Review. Tissue n ω -3 and n ω -6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007;193:1-10.
 42. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
 43. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
 44. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
 45. Calder PC. Review. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (London)* 2004;107:1-11.

CAPÍTULO VII

Protocolo de actuación y conclusiones

XAVIER PINTÓ SALA

*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.*

INTRODUCCIÓN

El exceso de triglicéridos plasmáticos es un trastorno que afecta a una elevada proporción de la población adulta de nuestro medio. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años como consecuencia de la creciente epidemia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico que nos afecta¹. Las implicaciones clínicas de este exceso son, por un lado, el riesgo de pancreatitis, que puede ocurrir en las hipertrigliceridemias graves (>500-1.000 mg/dl) y, por otro lado, el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular².

Las hipertrigliceridemias son un grupo de trastornos muy heterogéneo, tanto en su etiopatogenia, como en su potencial aterogénico (véase cap. 1) y, además, existe una gran diversidad de factores agravantes que influyen de forma muy acusada en su expresión clínica³. Por ello, para orientar el tratamiento que cada caso requiere es necesario realizar una adecuada orientación diagnóstica del trastorno causante de la hipertrigliceridemia, valorar los factores agravantes y el riesgo cardiovascular global.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Tal y como se expone en los capítulos 3 y 4, la orientación de la etiología de la hipertrigliceridemia requiere valorar en primer lugar si se trata de un trastorno primario o secundario. Esta tarea ha de incluir una detallada historia familiar en cuanto a la existencia de dislipidemia y de enfermedad cardiovascular prematura en los parientes de primer grado, datos claves para establecer el diagnóstico etiológico (**tabla 1**). La enfermedad isquémica prematura en la familia orienta hacia una hiperlipidemia aterogénica, como la hiperlipidemia familiar combinada o el déficit familiar de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (hipoalfalipoproteinemia familiar)⁴. En este último trastorno el déficit de HDL con frecuencia se asocia a hipertrigliceridemia moderada⁵. El perfil lipídico de los parientes de primer grado es también fundamental para orientar el diagnóstico. Por ejemplo, una dislipidemia mixta o con fenotipos cambiantes en más de 2 parientes de primer grado es muy indicativa de hiperlipidemia familiar combinada⁶, aun más si existe historia de isquemia prematura. Además, una hipertrigliceridemia moderada con un colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y un colesterol total normal en varios parientes orienta el diagnóstico hacia una hipertrigliceridemia familiar, en particular si no existe historia de isquemia.

En la historia personal son de particular importancia los antecedentes de enfermedad isquémica prematura, que nos orientan a hiperlipidemia muy aterogénica, como la familiar combinada, la disbetalipoproteinemia, la hiperlipidemia diabética o la asociada a síndrome metabólico.

Tabla 1. Actuación diagnóstica en la hipertrigliceridemia

Anamnesis

- Historia familiar de dislipidemia y de enfermedad cardiovascular prematura
- Historia personal de isquemia prematura o pancreatitis
- Características de la dislipidemia: grado de intensidad, edad de diagnóstico, respuesta al tratamiento
- Factores precipitantes o agravantes
- Factores de riesgo cardiovascular convencionales

Exploración física

- Presión arterial, índice de masa corporal, perímetro abdominal
- Pulsos periféricos, soplos vasculares
- Bocio
- Visceromegalias
- Xantomas eruptivos
- Arco corneal
- Lipemia retinal

Laboratorio

- Colesterol, triglicéridos, cHDL y colesterol no HDL
- Glucosa, creatinina, ALT, GGT, ácido úrico, TSH
- Sedimento y proteinuria semicuantitativa. Cociente albúmina/creatinina
- Apolipoproteína B
- Genotipo de la apolipoproteína E
- Técnicas en laboratorios especializados: ultracentrifugación preparativa, actividad lipolítica postheparina, otros polimorfismos genéticos y mutaciones

En cambio, el antecedente de pancreatitis, aunque el paciente no presente en la analítica actual unos valores de triglicéridos muy elevados, es muy indicativo de hipertrigliceridemia grave con susceptibilidad a alcanzar concentraciones de triglicéridos muy por encima de 1.000 mg/dl, la mayoría de las veces ante la concurrencia de factores agravantes. Estas hipertrigliceridemias que cursan

con pancreatitis no suelen asociarse a un alto riesgo cardiovascular, ya que se deben a un aumento de los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de los quilomicrones, que son lipoproteínas de gran tamaño y menor aterogenicidad (véase cap. 1). En cuanto a las características de la dislipidemia hay que destacar la edad en el momento del diagnóstico, los valores máximos alcanzados y la respuesta a las medidas terapéuticas. Estos datos son de vital importancia para el diagnóstico. Por ejemplo, las hiperquilomicronemias primarias cursan con aumentos graves de los triglicéridos desde el nacimiento que no responden a las medidas terapéuticas habituales, se manifiestan pancreatitis recidivantes en la infancia y, en cambio, no hay un incremento evidente del riesgo cardiovascular.

En la evaluación diagnóstica del paciente hipertrigliceridémico es necesaria una cuidadosa anamnesis de los factores precipitantes o agravantes, en particular de los hábitos de vida inadecuados, entre ellos una alimentación rica en azúcares, el consumo de alcohol y el sedentarismo, y de enfermedades como la obesidad, la diabetes, el hipotiroidismo y la insuficiencia renal. También hay que investigar la toma de determinados fármacos, por ejemplo los anticonceptivos, según se describe en el capítulo 4. Estos factores con frecuencia son la única causa de la hipertrigliceridemia y, además, son habituales en los pacientes que son remitidos a las unidades de lípidos por hipertrigliceridemia grave. De hecho, la gran mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia grave no son portadores de un síndrome de hiperquilomicronemia primaria, sino que suelen presentar hipertrigliceridemia primaria moderada, en particular de tipo familiar o esporádico, asociado a uno o más de estos factores agravantes (véase cap. 3).

En la historia personal también hay que recoger los restantes factores de riesgo cardiovascular convencionales, como el tabaquismo y la hipertensión arterial, y valorar la existencia de un síndrome metabólico asociado, todo ello con el fin de orientar el riesgo global y la intensidad del tratamiento⁷.

En el proceso diagnóstico de la hipertrigliceridemia también se debe efectuar una exploración física en la que se midan la presión arterial, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal. La exploración del sistema vascular ha de incluir los pulsos arteriales y la existencia de soplos o signos de isquemia. Las alteraciones vasculares son frecuentes en los pacientes de edad media o avanzada con dislipidemia mixta, en particular si coexiste diabetes mellitus o tabaquismo⁸. En estos pacientes de alto riesgo cardiovascular puede ser de utilidad la exploración del sistema arterial con técnicas no invasivas, como la determinación del índice tobillo-brazo o la ecografía de las arterias carótidas. La búsqueda de visceromegalias es de particular importancia en los pacientes hipertrigliceridémicos, por un lado por la elevada frecuencia de esteatosis hepática, y por otro, porque la hepatosplenomegalia forma parte del síndrome de hiperquilomicronemia. También es necesaria la inspección y palpación del cuello para descartar la existencia de bocio, y la observación de la córnea. El arco corneal puede aparecer en algunos trastornos del metabolismo de las HDL que cursan con un cHDL extremadamente bajo e hipertrigliceridemia moderada, como el déficit de LCAT. Por último, en las hipertrigliceridemias graves puede encontrarse una xantomatosis eruptiva en las superficies de extensión de las extremidades y en los glúteos, o una lipemia retinal en la exploración del fondo de ojo. En las hipertrigliceridemias no aparecen xantomas tendinosos, salvo en casos poco frecuentes de dislipidemia mixta, en

los que probablemente concurren distintas alteraciones del metabolismo de los lípidos, entre las cuales habrá que sospechar una hipercolesterolemia familiar.

En cuanto a los datos de laboratorio es necesario determinar el perfil lipídico básico formado por el colesterol total, los triglicéridos, el cLDL y el cHDL. Si los triglicéridos son superiores a 400 mg/dl, el cLDL no se puede calcular de la forma habitual, es decir, empleando la fórmula de Friedewald, y en este caso se calculará el colesterol no HDL. De hecho, la fiabilidad de esta fórmula para calcular el cLDL disminuye a medida que la cifra de triglicéridos aumenta por encima de 200 mg/dl y algunos autores opinan que no debería utilizarse cuando los triglicéridos son mayores de 300 mg/dl, según se ha expresado en el capítulo 5. El colesterol no HDL indica el colesterol que contienen el conjunto de las lipoproteínas con apolipoproteína B, es decir, el colesterol de las lipoproteínas con potencial aterogénico, y es un objetivo principal del tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia. Además es necesario realizar un estudio bioquímico general que incluya glucosa, función renal, hepática y tiroidea, ácido úrico y análisis del sedimento urinario y de la proteinuria. En general, es suficiente con un estudio semicuantitativo y, si se observaran alteraciones, debería realizarse la proteinuria de 24 h. El estudio del cociente albúmina/creatinina en orina reciente resulta de particular interés para valorar la afectación microvascular y el riesgo cardiovascular global.

Algunos autores consideran de gran utilidad el estudio de la apolipoproteína B para conocer el grado de aterogenicidad de la hipertrigliceridemia. Un exceso de apolipoproteína B indica que existe una mayor proporción de partículas LDL pequeñas y densas, partículas que por su mayor

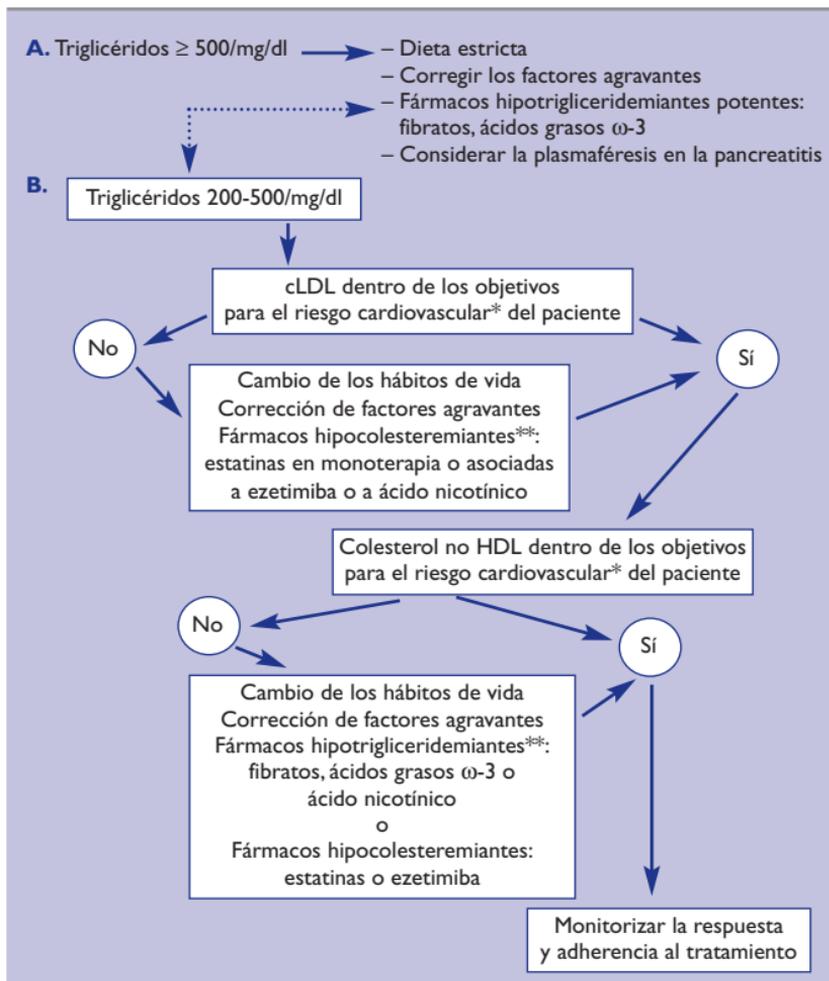
potencial aterogénico han llevado a denominar a esta situación fenotipo lipoproteico aterogénico⁹. Un exceso de apolipoproteína B también apoya el diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada⁶. La determinación del genotipo de la apolipoproteína E es de utilidad para el diagnóstico de la disbetalipoproteinemia. Otros métodos de laboratorio, como la separación y caracterización de las lipoproteínas mediante ultracentrifugación preparativa, la actividad lipolítica postheparina y el estudio de los polimorfismos de otros genes relacionados con el metabolismo de los triglicéridos no están al alcance de la gran mayoría de los laboratorios, pero pueden ser de utilidad para llegar al diagnóstico etiológico de las hiperquilomicrone-mias primarias y de determinados déficit de cHDL que cursan con hipertrigliceridemia, por lo que pueden solicitarse a través de unidades de lípidos especializadas (www.searteriosclerosis.org).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

El tratamiento de la hipertrigliceridemia se sustenta en 3 puntos principales: la corrección de los factores desencadenantes o agravantes, la modificación de los hábitos de vida, y, en un porcentaje menor de casos, la indicación de fármacos hipolipemiantes (véase cap. 5) (**fig. 1**). A continuación se describe cada uno de ellos.

1. La corrección de los factores desencadenantes o agravantes es crucial en el tratamiento de la hipertrigliceridemia de cualquier magnitud¹⁰. Sin esta actuación es muy difícil corregirla. Por ejemplo, un paciente con un consumo excesivo de alcohol e hipertrigliceridemia es

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de la hipertrigliceridemia



*En los pacientes de alto riesgo cardiovascular o con una dislipidemia de gran potencial aterogénico el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha de disminuirse por debajo de 100 mg/dl y el colesterol no unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) por debajo de 130 mg/dl. **En los pacientes de alto riesgo cardiovascular la instauración del tratamiento farmacológico y los cambios de los hábitos de vida pueden iniciarse de forma simultánea. Si el riesgo es moderado o en los casos en los que sea muy probable que la dislipidemia se controle con medidas no farmacológicas pueden aplicarse éstas en un primer paso y en un segundo paso, dependiendo de la respuesta, plantear la instauración de fármacos hipolipemiantes.

prácticamente imposible que se controle si no interrumpe dicho hábito, igual que ocurre en los pacientes que siguen un tratamiento con fármacos que aumentan la concentración de triglicéridos, como los retinoides o los estrógenos, en los que es imprescindible plantear su interrupción. Una proporción muy elevada de pacientes se controlan adecuadamente si siguen este primer paso.

2. Algunas medidas como la modificación de los hábitos de vida (en particular el aumento de la actividad física), la supresión del consumo de alcohol y la mejora del patrón alimentario, sobre todo un incremento del consumo de hortalizas y pescado y una disminución de los azúcares simples (refrescos, postres, bollería, caramelos, mermeladas, almíbares, etc.), pueden tener una gran influencia sobre la concentración de triglicéridos y, en muchas ocasiones, ser suficiente para su normalización. Además, se aconsejan las medidas dietéticas generales para el tratamiento de las dislipidemias, incluyendo la restricción de las grasas saturadas y el colesterol. En los pacientes con hipertrigliceridemia grave, en general si supera los 1.000 mg/dl, se recomienda además una restricción del consumo de grasa total a menos del 15%, para disminuir al máximo la formación de quilomicrones.
3. En cuanto a los fármacos hipolipemiantes: la indicación de un tratamiento farmacológico en el paciente hipertrigliceridémico y la selección del agente específico que se va a utilizar ha de basarse en cuatro aspectos principales: la magnitud de la hipertrigliceridemia, el perfil lipídico, es decir, si además de la hipertrigliceridemia existe un exceso de cLDL o un defecto de cHDL, el diagnóstico de la dislipidemia concreta que causa la hipertrigliceridemia y, finalmente, el riesgo cardiovascular global.

- En los pacientes con hipertrigliceridemia superior a 500 mg/dl y sobre todo en los que es mayor de 1.000 mg/dl, la disminución de los triglicéridos debe llevarse sin retraso para prevenir la pancreatitis. Por ello, además de iniciar las medidas de hábitos de vida, han de prescribirse fármacos para disminuir los triglicéridos. Los fibratos, solos o asociados a ácidos grasos (AG) ω -3 o a ácido nicotínico, son los fármacos de primera elección¹¹. En los pacientes con hepatopatía, insuficiencia renal o con contraindicaciones para el uso de fibratos, los AG ω -3 en dosis de 2-4 g al día constituyen el tratamiento de primera elección por carecer de toxicidad sistémica. Las estatinas pueden utilizarse en la hipertrigliceridemia grave; sin embargo, se consideran de segunda elección debido a que en la mayoría de los casos el descenso de los triglicéridos que producen es moderado y de menor magnitud que el conseguido con los fármacos antes mencionados¹².
- En los pacientes con hipertrigliceridemia grave en los que exista una sospecha firme o se haya iniciado ya una pancreatitis aguda, la plasmaféresis inespecífica puede provocar una rápida normalización o una disminución muy acusada de la concentración de triglicéridos. Debido a la gravedad de la pancreatitis, y aunque la experiencia clínica es aún limitada¹³, en estos pacientes ha de considerarse la plasmaféresis.
- En el paciente con hipertrigliceridemia moderada es prioritario normalizar el cLDL, ya que esta medida es la que disminuye la morbimortalidad cardiovascular de forma más evidente. Así, en el paciente con hipertrigliceridemia que presenta un cLDL por encima de los objetivos que le corresponden para su grupo de riesgo cardiovascular, un

primer paso es disminuir el cLDL para alcanzar el objetivo terapéutico de su grupo de riesgo^{14,15}. Para disminuir el cLDL, los fármacos de elección son las estatinas, solas o combinadas con ezetimiba o con ácido nicotínico. Las estatinas disminuyen el cLDL de forma muy acusada y también los triglicéridos plasmáticos en una magnitud que es directamente proporcional al grado de hipertrigliceridemia¹⁶. La ezetimiba es un fármaco bien tolerado y con escasos efectos secundarios que potencia el efecto hipocolesterolemiante de las estatinas y contribuye de forma moderada a la disminución de los triglicéridos¹⁷. El ácido nicotínico disminuye los triglicéridos y además aumenta el cHDL. Su principal inconveniente es que provoca rubefacción en la mayoría de los pacientes¹⁸. Actualmente se están desarrollando nuevas moléculas inhibitoras de las prostaglandinas que intervienen en el origen de la rubefacción y evitan o disminuyen su aparición¹⁹. Las resinas pueden inducir ligeros aumentos de los triglicéridos y por ello no están indicadas en los pacientes con hipertrigliceridemia o con dislipidemia mixta²⁰. Los fibratos disminuyen el cLDL de forma moderada y en general incrementan escasamente el efecto de las estatinas sobre el cLDL, por lo que no se consideran una primera alternativa para potenciar el efecto de las estatinas sobre el cLDL.

- En el paciente con una concentración de cLDL dentro de los objetivos o que después de normalizarlo con tratamiento farmacológico presenta una concentración de triglicéridos elevada (>200 mg/dl), el objetivo terapéutico según el Adult Treatment Panel-III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) es el colesterol no HDL¹⁴. El colesterol no HDL se obtiene de restar al valor del colesterol total el del cHDL y equivale al colesterol transportado por las lipoproteínas que

contienen apolipoproteína B (LDL, IDL y VLDL)²¹. Sus valores de referencia en miligramos por decilitro son los que resultan de sumar 30 a los que corresponden para el cLDL. Ya que el colesterol no HDL incluye tanto al colesterol de las LDL (lipoproteínas ricas en colesterol), como las IDL (lipoproteínas ricas en colesterol y en triglicéridos) y las VLDL (lipoproteínas ricas en triglicéridos), tanto los fármacos que actúan de forma predominante sobre el colesterol, como sobre los triglicéridos son adecuados para disminuirlo. Los fibratos y los AG ω -3 (véase cap. 6) están particularmente indicados porque debido a su efecto sobre las VLDL consiguen normalizar el valor del colesterol no HDL y el de los triglicéridos, y también las alteraciones lipoproteicas asociadas, entre ellas el fenotipo lipoproteico aterogénico. Como segunda alternativa puede utilizarse el ácido nicotínico, o la ezetimiba.

- En síntesis, en el paciente con hipertrigliceridemia moderada el objetivo prioritario es normalizar el cLDL. Si el cLDL está ya dentro de los límites adecuados para el paciente, un segundo objetivo es normalizar el colesterol no HDL, lo cual puede conseguirse actuando sobre las lipoproteínas ricas en triglicéridos con fibratos o AG ω -3 y en menor medida con ácido nicotínico, o bien logrando mayores descensos del cLDL, bien sea aumentando la dosis de estatinas, bien asociando ezetimiba. En muchos pacientes de alto riesgo cardiovascular con hipertrigliceridemia asociada a hipercolesterolemia, la normalización del perfil lipídico va a requerir la asociación de fármacos hipotrigliceridemiantes e hipocolesteremiantes. Si esta asociación incluye a las estatinas y a los fibratos hay que tener en cuenta el mayor riesgo de efectos secundarios

y las precauciones que se indican en el capítulo 5. También pueden asociarse estatinas y ácido nicotínico, teniendo en cuenta que también existe un relativo mayor riesgo de hepatopatía y de miopatía que con ambos fármacos en monoterapia. En los pacientes con hipertrigliceridemia asociada a obesidad, síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2, puede ser necesario administrar rimonabant, un fármaco inhibidor de los receptores canabinoides tipo 1 con acción sobre distintos factores de riesgo cardiovascular. El rimonabant mejora la resistencia a la insulina y disminuye el porcentaje de hemoglobina glucosilada, disminuye el peso corporal y los triglicéridos y aumenta el cHDL²³. Este efecto sobre los lípidos y el metabolismo de la glucosa está mediado en parte por la disminución del peso corporal y en parte por un efecto intrínseco del fármaco.

La asociación de estatinas y AG ω -3 es una opción eficaz²² cuyo riesgo de efectos secundarios no es mayor que el de las estatinas administradas en monoterapia.

Bibliografía

1. Moreno B, Casanueva F y miembros del grupo CONVERGE. Identificación, diagnóstico y control del paciente con presencia de factores de riesgo cardiovascular y metabólico y con obesidad abdominal. *Med Clin (Barc)* 2007;128:429-37.
2. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
3. Mostaza J, Pintó X, Valdivielso P, Civeira F, Ascaso J, en nombre del Grupo de Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. 2007;19:303-7.

4. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
5. Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders and premature coronary artery disease. *Med Clin North Am* 1994;78:21-39.
6. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, Carmena R, de Bruin TW, de Graaf J, et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia — third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002;32:71-3.
7. Grupo CONVERGE. Diagnóstico y tratamiento del riesgo cardiometabólico. *Med Clin (Barc)* 2007;129:588-96.
8. Lahoz C, Mostaza J. Índice tobillo-brazo: una herramienta eficaz para estratificar el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:647-9.
9. Austin MA. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:200-7.
10. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, Peltonen M, Aunola S, Hämäläinen H, et al; on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2008; [Epub ahead of print].
11. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67:121-53.
12. Pintó X, Meco JF. Tratamiento de la dislipidemia diabética con fármacos hipolipemiantes. Nuevos conceptos. *Clin Invest Arterioscler* 2004;16:160-9.
13. Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996;13:96-9.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
15. Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millan J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syn-

- drome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:39-58.
16. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001;23:177-92.
 17. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003;107:3124-8.
 18. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:697-705.
 19. Cheng K, Wu TJ, Wu KK, Sturino C, Metters K, Gottesdiener K, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6682-7.
 20. Laguna JC. Farmacología clínica de las resinas de intercambio iónico. *Rev Clin Esp* 2006;206(supl 4):2-6.
 21. Grundy SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as potential risk predictor and therapy target. *Arch Intern Med* 2001;161:1379-80.
 22. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-67.
 23. Despres JP, Golay A, Sjostrom L; Rimobabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.