

Dislipemias. Bases para el diagnóstico y tratamiento racional.

Dr. Farina, Hugo O.

INTRODUCCION

LA DISLIPEMIA COMO FACTOR DE RIESGO

La aterosclerosis es una de las causas más importantes de morbimortalidad. Sus manifestaciones clínicas dependen del territorio arterial comprometido: cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, angina de pecho), accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, aneurismas arteriales, claudicación intermitente, insuficiencia renal.

En nuestro medio, las enfermedades vinculadas con la aterosclerosis son responsables del 40% de las muertes.¹

El desarrollo de la aterosclerosis requiere muchos años hasta que produce manifestaciones clínicas y en él están críticamente involucrados múltiples factores denominados globalmente *de riesgo*. La **dislipemia**, junto con la **hipertensión arterial** y el **tabaquismo**, constituyen los denominados *factores de riesgo mayores*, ya que su vinculación con el desarrollo de la enfermedad vascular está respaldada por evidencias epidemiológicas y de ensayos clínicos. Asimismo, existen factores de riesgo vinculados al estilo de vida como la **obesidad**, la **inactividad física** y la **dieta aterogénica**. Modernamente, se han descrito otros factores de riesgo como el aumento de la lipoproteína a (Lp[a]), la hiperhomocisteinemia, los factores protrombóticos, los factores inflamatorios, la alteración de la tolerancia a la glucosa en ayunas y la enfermedad aterosclerótica subclínica, agrupados bajo el término de *factores de riesgo emergentes*.²

Aunque todos los factores de riesgo intervienen en las distintas situaciones clínicas, el impacto de cada uno es diferente. La dislipemia es el principal factor de riesgo vinculado con la cardiopatía isquémica. Las

bases de datos de Framingham han permitido estimar el riesgo absoluto que un individuo tiene de desarrollar infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte de origen coronario en los siguientes 10 años, considerando el impacto de varios factores de riesgo: sexo, edad, colesterol total, HDL-colesterol, tabaquismo y tensión arterial (véase enfoque diagnóstico punto 2).²

Desde los años treinta se comenzó a llamar la atención sobre la relación entre el aumento de los niveles de colesterol y la enfermedad coronaria. En 1986, el Ensayo de Intervención sobre Múltiples Factores de Riesgo (MRFIT) demostró en casi 400.000 varones seguidos durante 6 años que la asociación entre los niveles de colesterol y muerte por enfermedad coronaria se hacía particularmente significativa a partir de 200 mg/dl de colesterol³. Varios estudios epidemiológicos demostraron que la correlación se mantenía en los jóvenes, ancianos y mujeres⁴.

Estudios angiográficos también mostraron una marcada correlación entre la enfermedad coronaria y los niveles de colesterol⁴.

En pacientes con enfermedad coronaria establecida, la correlación no sólo se mantiene sino que su impacto sobre la morbimortalidad es aún mayor. Un estudio de 2.541 varones entre 40-69 años mostró que el riesgo de muerte cardíaca aumentaba 3 veces con niveles de colesterol elevados en pacientes sin enfermedad coronaria, pero se incrementaba 6 veces en pacientes con cardiopatía isquémica.⁵

- ✓ La dislipemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cardiopatía isquémica.
- ✓ Existe una importante correlación entre los niveles de colesterol y la morbimortalidad por enfermedad coronaria, en particular a partir de 200 mg/dl de colesterol total.
- ✓ El impacto sobre el riesgo es mayor en pacientes que presentan cardiopatía isquémica.

* Profesor adjunto de Clínica Médica - Docente de Farmacología - Facultad de Ciencias Médicas, UNLP

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS

LAS LIPOPROTEINAS.

Las sustancias lipídicas como el colesterol y los triglicéridos, requieren unirse a proteínas para circular en el medio «acuoso» de la sangre formando las *lipoproteínas*. Estas lipoproteínas se diferencian por su contenido en colesterol, triglicéridos y proteínas (denominadas apo-lipoproteínas). Están formadas por una zona central hidrófoba y una superficial con lípidos más polares y apo-lipoproteínas que juegan roles estructurales y funcionales.

Dado que las distintas fracciones de lipoproteínas se vinculan en forma diferente con el riesgo cardiovascular, resulta conveniente una revisión de sus características.⁶⁻⁹

Las diferentes partículas de lipoproteínas pueden diferenciarse de acuerdo a varias características: densidad, diámetro, movimiento electroforético, tipo de lípido o de apo-lipoproteína que la compone (tabla 1).

TABLA 1. Diferentes lipoproteínas y su separación por ultracentrifugación, diámetro, lípidos principales, tipos de apolipoproteínas y movilidad electroforética.

Tipo de Lipoproteína	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	Lípidos Principales	Apo-lipoproteínas Principales	Movilidad Electroforética
Quilomicrón y remanentes	<< 1.006	500 - 80	TG dieta	ApoB-48 ApoA-I,II,IV Apo CII,III. Apo E	Sin movilidad
VLDL	< 1.006	80 - 30	TG endógenos	ApoB-100 Apo CII,III Apo E	Pre-β
IDL	1.006 - 1.019	35 - 25	CT, TG	ApoB-100 Apo CII,III. Apo E	Pre-β lenta
LDL	1.019 - 1.063	25 - 18	CT	ApoB-100	β
HDL	1.063 - 1.210	5 - 12	CT, FL	ApoA-I, II Apo CII,III.	β

TG: triglicéridos, **CT:** ésteres de colesterol, **FL:** fosfolípidos

Desde el punto de vista clínico nos interesa especialmente la separación por ultracentrifugación que las clasifica según su densidad en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Desde el punto de vista fisiológico, cada lipoproteína tiene un rol en el transporte de los lípidos que ingresan con la dieta o son sintetizados en el hígado. Así, puede considerarse un *sistema de transporte endógeno* entre el hígado y los tejidos periféricos, donde intervienen las lipoproteínas que contienen apoB-100 (VLDL, IDL, LDL) y un *sistema de transporte exógeno* donde los quilomicrones con su apoB-48 transportan los lípidos

de la dieta al hígado y los tejidos periféricos. Las lipoproteínas que contienen apoA-I (HDL) juegan un importante rol tanto en la transferencia de lípidos entre las lipoproteínas como en el transporte reverso de colesterol desde los tejidos hacia el hígado.

En el anexo 1 pueden consultarse aspectos más detallados del transporte lipídico.

DISLIPEMIA Y DESARROLLO DE ATROSCLEROSIS

Las **partículas de LDL** son las más implicadas en el proceso de aterosclerosis.¹⁰

La dislipemia determina un *aumento de la incorpo-*

ración de partículas de LDL a la pared arterial, donde se asocian con proteinglicanos de la matriz extracelular (en particular heparansulfato). De esta manera aumenta el tiempo de permanencia en la pared arterial y, al quedar separada de antioxidantes plasmáticos, la partícula de LDL se oxida y se pone en marcha una respuesta inflamatoria local.

Las LDL oxidadas estimulan el aumento de las moléculas de adhesión de la superficie endotelial para monocitos y linfocitos, estimulan la quimiotaxis de los leucocitos y la producción de citoquinas y factores de crecimiento por parte del endotelio, macrófagos y células musculares lisas, que aumentan el reclutamiento de monocitos y linfocitos.

Los monocitos que se han acumulado en la íntima arterial se transforman en macrófagos y expresan *receptores basureros* o «scavengers» que captan por endocitosis LDL oxidadas, transformándose en *células espumosas*.

Las células espumosas elaboran citoquinas y factores de crecimiento que estimulan la proliferación de células musculares lisas y de la matriz extracelular, contribuyendo a la disfunción endotelial. Algunas células espumosas abandonan la pared y otras mueren por apoptosis, liberando su contenido lipídico al espacio extracelular.

La **Lp(a)** es una partícula de LDL asociada a Apo-a que es homóloga del fibrinógeno y produce una inhibición de la fibrinólisis por competición.

Las **partículas de IDL** tienen un comportamiento similar a las de LDL.

Las **partículas de VLDL** tienen una asociación menos clara, pudiendo en realidad ser marcadores de la

existencia de otras alteraciones que favorecen la aterogénesis. Son reconocidas tanto la relación inversa entre los niveles de VLDL y HDL como la existencia de partículas de VLDL enriquecidas en colesterol que pueden ser captadas por los receptores «scavengers». Asimismo, la hipertrigliceridemia posprandial podría tener un rol en el proceso aterosclerótico.

Las **partículas de HDL**, al participar en el transporte reverso de colesterol desde los vasos hacia el hígado, tienen un papel importante en la disminución del desarrollo de la aterosclerosis.

FRACCIONES DE LIPOPROTEINAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los estudios preclínicos, clínicos y epidemiológicos establecen la vinculación de los niveles elevados de LDL-colesterol con el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria. Por otra parte, también está documentado que la disminución de dichos niveles mediante medidas farmacológicas o cambios en el estilo de vida reducen significativamente el riesgo.^{2,7,8,9,11}

Los niveles de **HDL-colesterol** han mostrado ser un importante predictor negativo.^{2,7,8,9,11}

La elevación plasmática de los **triglicéridos** ha demostrado ser un predictor independiente en estudios poblacionales. Sin embargo, la asociación no predice el efecto de la intervención terapéutica sobre los mismos. Su importancia es mayor cuando se asocia a insulino-resistencia, obesidad o a otros factores de riesgo como hipertensión arterial o HDL-colesterol bajo. Así, los niveles de triglicéridos son importantes *marcadores* de la presencia de otros factores de riesgo.^{2,7,8,9,11}

- ✓ Los niveles de LDL-colesterol son el principal factor asociado con la aterosclerosis y la enfermedad coronaria
- ✓ Los niveles de HDL-colesterol constituyen un importante predictor negativo de riesgo
- ✓ Los niveles elevados de triglicéridos constituyen un marcador de riesgo vascular cuando se asocian con otros factores de riesgo mayores, emergentes y vinculados a los hábitos de vida.

PREVALENCIA Y RECONOCIMIENTO DE LA DISLIPEMIA

En los Estados Unidos se realizaron entre los años 1976 y 1980 y entre 1988 y 1991, la Segunda y Tercera Evaluación y Seguimiento Nacional de Salud y Nutrición (NHANES II y NHANES III). El porcentaje de adultos mayores de 20 años con valores de colesterol mayores de 240 mg/dl fue 26% y 20% respectivamente; y con más de 200 mg/dl fue 66% y 51%.¹² En un

estudio de 15.739 pacientes, se encontró que solamente el 42% de los que presentaban hipercolesterolemia conocían su condición, el 27% de ellos estaban tratados y el 35% de los tratados estaban controlados. Así, sólo el 4% de los pacientes hipercolesterolémicos estaban tratados y controlados, en franco contraste con el reconocimiento, tratamiento y control de la

hipertensión arterial que fue del 84%, 87% y 50% respectivamente.¹³

En Inglaterra, en un estudio reciente de 13.586 adultos, se demostró que el 67,5% tenía valores mayores de 200 mg/dl, el 22,1% mayores de 250 mg/dl y el 5,8% mayores de 300 mg/dl. Este estudio encontró una muy baja utilización de hipolipemiantes (2%), que sólo el 30% de los pacientes con cardiopatía isquémica que

requerían tratamiento estaban siendo tratados y que entre los tratados únicamente el 12,5 % habían alcanzado los niveles objetivo.¹⁴

En la ciudad de La Plata, se realizó el estudio VaRiG (Valoración del Riesgo Global) en 955 empleados municipales, cuyas edades estaban entre los 19 y 70 años, encontrándose niveles de colesterol total mayores de 200 mg/dl en el 59,47%¹⁵.

- ✓ **La prevalencia de dislipemia es elevada: aproximadamente el 60% de la población adulta tiene niveles por encima de los óptimos.**
- ✓ **El reconocimiento de la dislipemia y su tratamiento son insuficientes, aún en pacientes de muy alto riesgo como aquellos con cardiopatía isquémica.**

ENFOQUE DIAGNOSTICO

El enfoque del paciente no sólo debe establecer la presencia de dislipemia sino que debe cuantificar las distintas partículas lipídicas ya que, como se mencionó antes es principalmente la *partícula de LDL* la vinculada al riesgo vascular y por lo tanto el objetivo de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Asimismo, para predecir su impacto en el marco del riesgo cardiovascular global, resulta necesario reconocer la presencia de *enfermedad aterosclerótica mayor* (enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, aneurisma abdominal, enfermedad carotídea) y de otros *facto-*

res de riesgo vascular. De esta manera se obtiene el *riesgo cardiovascular absoluto* y se establece el nivel óptimo de LDL.

Finalmente, debe determinarse si la alteración registrada en las lipoproteínas es secundaria a otras situaciones, enfermedades o uso de fármacos o se trata de una enfermedad primaria, en cuyo caso deberá investigarse si corresponde a una alteración familiar.

Por lo tanto, el enfoque diagnóstico incluye los siguientes pasos:^{2,16,17}

1. **Determinar las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas.**
2. **Establecer la categoría de riesgo cardiovascular absoluto.**
 - 2.1. **Establecer la existencia de enfermedad aterosclerótica mayor o diabetes.**
 - 2.2. **Establecer la presencia de factores de riesgo «mayores».**
3. **Establecer el nivel objetivo de LDL según el riesgo y caracterizar la dislipidemia.**
4. **Establecer si existen causas secundarias.**
5. **Determinar la enfermedad primaria.**
6. **Reconocer factores de riesgo relacionados con el hábito de vida y el síndrome metabólico.**

1. DETERMINAR LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LIPOPROTEINAS

A partir de los 20 años y al menos cada 5 años, todos los individuos requieren la determinación de lipoproteínas.

La determinación de colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol, luego de un ayuno de 12 horas, permite el cálculo del LDL-colesterol, a través de la fórmula que sigue:

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-colesterol} + \text{triglicéridos}/5)$$

Cuando los niveles de triglicéridos son mayores de 400 mg/dl, la relación entre los triglicéridos y las VLDL se altera, por lo que la fórmula no puede ser utilizada. En este caso se requiere la medición directa de las LDL.

Cuando se utilizan los niveles de LDL-colesterol medidos en forma directa, resultan 5 a 15 mg/dl menores que los calculados, ya que en el cálculo se encuentran incorporados los niveles de las IDL.

Cuando se produce un evento cardíaco agudo como el IAM, la medición debe ser realizada dentro de las primeras 24 horas o mejor aún dentro de las 8 horas, ya

que los niveles de LDL y HDL disminuyen por varias semanas luego de un evento cardíaco o inflamatorio agudo.

- ✓ Todos los individuos requieren la medición de lipoproteínas a partir de los 20 años.
- ✓ El colesterol total, el HDL-colesterol y los triglicéridos deben medirse luego de 12 horas de ayuno.
- ✓ El valor de LDL-colesterol puede calcularse, siempre que los triglicéridos sean menores de 400 mg/dl.
- ✓ La medición, luego de un IAM u otro evento agudo debe realizarse antes de las 24 hs.

El lipidograma electroforético no aporta datos adicionales de significación y no debe ser utilizado en forma rutinaria. Solamente resulta indispensable cuando se trata de diagnosticar una disbetalipoproteinemia, donde muestra una banda «beta ancha» (véase 5.3.).

El Programa Nacional de Educación con respecto al Colesterol, de los Estados Unidos, ha establecido a través del Panel de Tratamiento para Adultos (ATP III) la siguiente clasificación de los valores de lipoproteínas:²

LDL-colesterol (mg/dl)

< 100	Óptimo
100-129	Cercano al óptimo
130-159	Levemente elevado
160-189	Elevado
> 190	Muy elevado

HDL-colesterol (mg/dl)

< 40	Bajo
> 60	Alto

TRIGLICERIDOS (mg/dl)

< 150	Normal
150-199	Levemente elevados
200-499	Elevados
> 500	Muy elevados

2. ESTABLECER LA CATEGORÍA DE RIESGO CARDIOVASCULAR ABSOLUTO

El ATP III establece 3 categorías de riesgo, adicionalmente a los niveles de LDL-colesterol, teniendo en cuenta la presencia de cardiopatía isquémica, otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica o diabetes y los factores de riesgo mayores.

La primera categoría, que determina un **riesgo mayor del 20%** de desarrollar enfermedad coronaria o tener un evento recurrente en los siguientes 10 años, in-

cluye la presencia de cardiopatía isquémica (en cualquiera de sus formas clínicas), otras formas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma abdominal, enfermedad carotídea sintomática) y diabetes.

La segunda categoría incluye los pacientes con un **riesgo menor del 20%** de desarrollar un evento coronario mayor en los siguientes 10 años y abarca individuos con **múltiples (más de 2) factores de riesgo mayor (excluyendo los niveles de LDL-colesterol)**. Los factores considerados «mayores» que modifican los niveles objetivo de LDL-colesterol son:

- Edad mayor de 45 años en varones y 55 en mujeres.
- Historia familiar de enfermedad coronaria en familiares de primer grado antes de los 55 años en varones y 65 años en mujeres.
- Tabaquismo.
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg) o uso de antihipertensivos.
- Bajo HDL-colesterol: <de 40 mg/dl

Cuando los niveles de HDL-colesterol son mayores de 60 mg/dl implican un **factor de riesgo negativo**, por lo que se debe restar un factor de la cuenta total.

En esta categoría, el nivel exacto puede calcularse con los puntajes de riesgo de Framingham (tabla 2), lo que resulta de importancia ya que la estrategia terapéutica variará según que el nivel de riesgo se encuentre entre **10-20% o sea menor de 10% en los siguientes 10 años**.

Finalmente, la última categoría la constituyen los pacientes con uno o ningún factor de riesgo, en los cuales el riesgo de presentar un evento agudo de CI es menor de 10% en los siguientes 10 años.

Tabla 2
RIESGO ESTIMADO EN 10 AÑOS PARA VARONES. PUNTAJE DE FRAMINGHAM.

EDAD	PUNTOS
20 - 34	- 9
35 - 39	- 4
40 - 44	0
45 - 49	3
50 - 54	6
55 - 59	8
60 - 64	10
65 - 69	11
70 - 74	12
75 - 79	13

COLESTEROL TOTAL mg/dl	PUNTOS				
	EDAD 20 - 39	EDAD 40 - 49	EDAD 50 - 59	EDAD 60 - 69	EDAD 70 - 79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-270	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

HDL-COLESTEROL mg/dl	PUNTOS
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

TABAQUISMO	PUNTOS				
	EDAD 20 - 39	EDAD 40 - 49	EDAD 50 - 59	EDAD 60 - 69	EDAD 70 - 79
NO FUMADOR	0	0	0	0	0
FUMADOR	8	5	3	1	1

TENSION ARTERIAL SISTOLICA mmHg	PUNTOS	
	S/T	C/T
< 120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

PUNTAJE	< 0	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
RIESGO	< 1	1	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	8	10	12	16	20	25	≥30

RIESGO ESTIMADO EN 10 AÑOS PARA MUJERES. PUNTAJES DE FRAMINGHAM.

EDAD	PUNTOS
20 - 34	- 7
35 - 39	- 3
40 - 44	0
45 - 49	3
50 - 54	6
55 - 59	8
60 - 64	10
65 - 69	12
70 - 74	14
75 - 79	16

TABAQUISMO	PUNTOS				
	EDAD 20 - 39	EDAD 40 - 49	EDAD 50 - 59	EDAD 60 - 69	EDAD 70 - 79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-270	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

HDL-COLESTEROL mg/dl	PUNTOS
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

COLESTEROL TOTAL mg/dl	PUNTOS				
	EDAD 20 - 39	EDAD 40 - 49	EDAD 50 - 59	EDAD 60 - 69	EDAD 70 - 79
NO FUMADOR	0	0	0	0	0
FUMADOR	9	7	4	2	2

TENSION ARTERIAL SISTOLICA mmHg	PUNTOS	
	S/T	C/T
< 120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

PUNTAJE	< 9	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	≥25
RIESGO	< 1	1	1	1	1	2	2	3	4	5	6	8	11	14	17	22	27	≥30

3. ESTABLECER EL NIVEL OBJETIVO DE LDL-COLESTEROL Y CARACTERIZAR LA DISLIPEMIA

Para establecer el nivel objetivo de LDL-colesterol debe considerarse la categoría de riesgo en que se encuentra el paciente, ya que cuanto mayor sea el riesgo menores son los valores de LDL-colesterol que se consideran aceptables.

Para los individuos que se encuentran en la categoría de mayor riesgo ((20%), el nivel a considerar como objetivo es < 100 mg/dl.

Para los individuos con más de dos factores de riesgo, el nivel objetivo es < 130 mg/dl.

Para los individuos con 0 - 1 factor de riesgo, el nivel objetivo es < 160 mg/dl.

Si bien la clave de la estrategia terapéutica se basa en la concentración de LDL-colesterol, resulta conveniente **caracterizar la dislipemia** para orientar el diagnóstico de las causas secundarias y primarias y para definir los objetivos secundarios del tratamiento. Así, pueden presentarse las siguientes situaciones:

- Elevación del LDL-colesterol
- Elevación del LDL-colesterol y triglicéridos
- Elevación de los triglicéridos
- Disminución del HDL-colesterol

En 1967, Fredrikson y colaboradores describieron una forma de caracterizar las hiperlipoproteinemias, definiendo los siguientes fenotipos:

FENOTIPO	LIPOPROTEINA ELEVADA	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS
I	Quilomicrones	Normal	Muy elevados
II a	LDL	Elevado	Normales
II b	LDL + VLDL	Elevado	Elevados
III	IDL	Elevado	Elevados
IV	VLDL	Normal	Elevados
V	Quilomicrones + VLDL	Normal	Muy elevados

No obstante, esta clasificación basada en la lipoproteína elevada no ofrece ventajas y se superpone a la clasificación según los niveles de colesterol y triglicéridos. Por otra parte, tampoco brinda ventajas en la orientación diagnóstica sobre las posibles causas secundarias ó primarias, ni sobre las decisiones terapéuticas y no tiene en cuenta el nivel de HDL-colesterol por lo que su utilización actual es cada vez más limitada.

4. ESTABLECER SI EXISTEN CAUSAS SECUNDARIAS

En todos los casos deben investigarse causas secundarias de dislipemia, ya que el adecuado manejo de las mismas resulta un prerequisite antes de establecer en forma definitiva el nivel objetivo de LDL-colesterol según la categoría de riesgo.

Las situaciones a investigar son:

- * Diabetes
- * Hipotiroidismo
- * Insuficiencia renal crónica
- * Enfermedad hepática obstructiva
- * Fármacos que aumentan las LDL y disminuyen las HDL: progestágenos, esteroides anabólicos, corticoides, diuréticos.

* Fármacos que aumentan los triglicéridos: estrógenos, corticoides, retinoides, altas dosis de betabloqueantes.

5. DETERMINAR LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Cuando no existen causas secundarias de dislipemia, la investigación de la enfermedad primaria se inicia diferenciando tres situaciones: *hipercolesterolemia*, *hipertrigliceridemia* e *hipercolesterolemia + hipertrigliceridemia*.^{7,8,9}

5.1. HIPERCOLESTEROLEMIA

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Ocurre al producirse una mutación en el gen del receptor de LDL, con lo que se altera la captación de LDL. Se transmite en forma autosómica codominante.

La forma heterocigota tiene una frecuencia de 1 en 500 individuos. Los niveles de LDL-colesterol se elevan 2 o 3 veces (habitualmente 275-500 mg/dl), sin cambios en los niveles de triglicéridos y HDL-colesterol. La cardiopatía isquémica se presenta en forma temprana, habitualmente durante la cuarta década. El riesgo aumenta significativamente cuando se asocian otros factores de riesgo. La arteriopatía periférica y la enferme-

dad cerebrovascular aumentan pero en menor grado. Son característicos y casi «específicos» los xantomas tendinosos, en particular en el tendón de Aquiles y tendones de zonas extensoras. También se presentan xantomas tuberosos (nódulos indoloros subcutáneos, particularmente en codos y dorso), xantelasmas (depósitos en párpados) y arco corneal.

La forma homocigota se presenta con una frecuencia de 1 en 1.000.000 de individuos, con valores de colesterol mayores de 500 mg/dl y se desarrolla cardiopatía isquémica muy tempranamente.

El **defecto familiar de Apo B100** implica un defecto en la Apo B que dificulta su unión al receptor de LDL y tiene características clínicas indiferenciables de la hipercolesterolemia familiar.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA

Constituye la forma más frecuente de hipercolesterolemia moderada (250-350 mg/dl). Se produce por múltiples alteraciones genéticas que afectan la respuesta del colesterol a la dieta rica en grasas saturadas y colesterol, la regulación de la síntesis de colesterol y sales biliares, la regulación del receptor de LDL o la síntesis y el catabolismo de lipoproteínas que contienen Apo B.

No suelen presentarse xantomas tendinosos. Se asocia a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica.

5.2. HIPERTRIGLICERIDEMIA

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

Se transmite en forma autosómica dominante. La fisiopatología implica un aumento de la síntesis y secreción por el hígado de partículas de VLDL enriquecidas con triglicéridos.

Las concentraciones de triglicéridos son habitualmente 250-750 mg/dl, pero pueden aumentar significativamente cuando se asocian obesidad, diabetes, ingesta de alcohol o utilización de diuréticos, betabloqueantes o glucocorticoides. Los niveles de HDL-colesterol son particularmente bajos. Su asociación con un aumento de la cardiopatía isquémica es moderada, pero existen pruebas contundentes de que se trata de un predictor independiente. Si se producen aumentos muy marcados de triglicéridos, con incremento de los quilomicrones, se pueden presentar xantomas eruptivos.

DEFICIENCIA FAMILIAR DE LIPOPROTEINLIPASA

Es una entidad poco frecuente, que explica no más del 10% de todas las hipertrigliceridemias. Se transmite en forma autosómica recesiva. Implica una disminución o ausencia de lipoproteinlipasa que origina un marcado aumento de quilomicrones.

El plasma es turbio y presenta una capa sobrenadante cremosa luego de incubarlo durante la noche a 4°C.

Los síntomas se presentan desde la niñez. Cuando los valores de triglicéridos superan los 1.000 mg/dl se presentan xantomas eruptivos (pápulas pruriginosas, pequeñas y anaranjadas en el tronco y las extremidades), dolor abdominal y riesgo de pancreatitis. Existe hepatoesplenomegalia y lipemia retinalis.

La deficiencia familiar de Apo CII es una entidad muy rara que no se diferencia en sus manifestaciones clínicas de la deficiencia familiar de lipoproteinlipasa.

5.3. HIPERCOLESTEROLEMIA + HIPERTRIGLICERIDEMIA

HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA

Es el defecto familiar más frecuente de las lipoproteínas, con una prevalencia del 0,5 - 1% de la población. Se transmite en forma autosómica dominante. Aunque no se ha establecido una alteración precisa, ocurre un aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas que contienen Apo-B por un mayor aporte de ácidos grasos libres (AGL). De acuerdo a las diferentes características en el catabolismo, pueden presentarse acumulación de partículas de VLDL, LDL o ambas.

Pueden elevarse el LDL-colesterol (250-500 mg/dl), los triglicéridos (250-750 mg/dl) o ambos. La característica típica de esta situación es que el patrón de lipoproteínas no es estable en el tiempo. Así, un individuo se puede presentar con diferentes patrones en distintos momentos, de la misma manera que sus familiares.

Sea cual fuere el patrón de la hiperlipoproteinemia, el riesgo cardiovascular está aumentado.

DISBETALIPOPROTEINEMIA

Es muy rara, con una frecuencia de 1 en 10.000. El defecto implica una alteración en la Apo E, que determina una marcada alteración en el metabolismo de las VLDL, quilomicrones y remanentes.

Se presenta hipercolesterolemia (250-500 mg/dl) con hipertrigliceridemia (250-500 mg/dl) y aumento de quilomicrones. Los valores aumentan significativamente cuando se asocian factores ambientales o genéticos. Se pueden presentar xantomas tuberosos o tuberoeruptivos, siendo características las «estrías palmares» anaranjadas. Existe riesgo de pancreatitis. Se ha demostrado un aumento del desarrollo de aterosclerosis.

El diagnóstico requiere la realización de una electroforesis de lipoproteínas, que permite evidenciar una banda «beta ancha» por la presencia de partículas de VLDL con movilidad beta en lugar de pre-beta (β -VLDL).

6. RECONOCER FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL HABITO DE VIDA Y EL SINDROME METABOLICO

El reconocimiento de la existencia de factores de riesgo relacionados con el hábito de vida es importante para decidir estrategias de intervención:

- Dieta aterogénica
- Obesidad. Con índice de masa corporal (IMC) mayor de 25

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{(\text{altura en m})^2}$$

- Sedentarismo

Modernamente, se ha definido como síndrome metabólico un cuadro clínico en el que están combinados factores de riesgo lipídicos y no lipídicos de origen metabólico que tienen en común la resistencia a la insulina. Adicionalmente, se encuentran presentes otros factores emergentes como estado protrombótico y proinflamatorio.

La presencia de 3 o más de los siguientes criterios permite el diagnóstico del síndrome:

- Hipertensión arterial (>130/85 mmHg).
- Triglicéridos >150 mg/dl
- HDL-colesterol < de 40 mg/dl.
- Circunferencia abdominal > de 102 cm en varones y de 88 cm en mujeres.

La obesidad abdominal se correlaciona mejor con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico que la obesidad y el sobrepeso con un IMC > de 25.

- Intolerancia a la glucosa en ayunas (> 110 mg/dl)

TRATAMIENTO

OBJETIVOS Y FUNDAMENTOS

La decisión de tratar un paciente con hiperlipoproteinemia debe basarse en el riesgo cardiovascular global que presenta. *Para planear la estrategia terapéutica no solamente deben considerarse los valores de los lípidos, sino que debe valorarse la presencia de factores de riesgo vascular y la presencia de enfermedad cardiovascular, en particular, cardiopatía isquémica.* Cuanto más elevados se encuentren los niveles de lípidos, cuanto mayor sea el número de factores de riesgo o cuando se demuestre la presencia de enfermedad cardiovascular (en particular cardiopatía isquémica), más agresivo y precoz debe ser el tratamiento.^{2,15,16}

El objetivo general del tratamiento es prevenir la aparición de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

(prevención primaria), disminuir su progresión si se encontrase presente (prevención secundaria) e incluso lograr cierta regresión de las lesiones. Por lo tanto, *las estrategias que deben seleccionarse son aquellas que en estudios epidemiológicos o en ensayos clínicos controlados han demostrado no solamente disminuir los niveles de lípidos, sino reducir la aparición o recurrencia de eventos clínicos y/o la mortalidad asociada con los mismos.*

En los últimos años se han llevado a cabo grandes estudios epidemiológicos y ensayos clínicos controlados que han demostrado en forma fehaciente que una dieta adecuada en el marco de un estilo de vida saludable y varias estrategias farmacológicas pueden permitir alcanzar el objetivo general antes mencionado.¹⁸⁻³³

Un estudio de prevención primaria realizado en 84.129 mujeres evidenció que, luego de 14 años de seguimiento, el riesgo de evento coronario fue solamente de 0,17 (es decir 83% menor) en quienes integraban el grupo de bajo riesgo. Este grupo incluía no fumadoras con una dieta rica en fibras, ácidos grasos omega-3 marinos y folato y baja en grasas saturadas y glucosa, que desempeñaban una actividad física regular y tenían un IMC menor de 25.¹⁸

Un reciente estudio de cohorte que incluyó 84.251 mujeres y 42.148 varones encontró que el riesgo relativo de enfermedad coronaria era 0,80 (es decir, 20% menor) entre quienes consumían la mayor cantidad de frutas y verduras, en particular verduras de hoja y vegetales y frutas ricas en vitamina C.¹⁹

Desde hace más de 15 años diversos estudios han demostrado que la reducción de los niveles elevados de colesterol con diferentes fármacos resulta útil en la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica.²⁰⁻³³

En *prevención primaria*, el Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (1984) demostró que el tratamiento con colestiramina fue superior al placebo, en 3.806 varones con hipercolesterolemia, al disminuir un 12% los niveles de LDL-colesterol y lograr una disminución del 24 % en la mortalidad por enfermedad coronaria y del 19% en la aparición de IAM no fatal²⁰. En 1987, el Helsinki Heart Study, que incluyó 4.081 varones con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas, demostró después de 5 años de tratamiento con gemfibrozil una disminución del 8% en el LDL-colesterol, del 35 % en los valores de triglicéridos y un aumento del 10% en el HDL-colesterol, con una reducción del 34% en la aparición de IAM fatal y no fatal²¹. Más recientemente, el West of Scotland Coronary Prevention Study evidenció en 6.595 varones que la administración de pravastatina durante 5 años redujo un 25% los valores de LDL-colesterol y un 32% el ries-

go de mortalidad cardiovascular²². En 1998 se publicó un estudio con lovastatina en 6.605 pacientes, donde luego de 5 años disminuyó un 37% el riesgo de aparición de infarto de miocardio, angina inestable o muerte súbita y un 33% el riesgo de ser sometido a cirugía de revascularización²³.

En *prevención secundaria*, el Coronary Drug Project (1986) evidenció que el tratamiento con ácido nicotínico redujo la recurrencia de IAM a 5 años y la mortalidad cardiovascular luego de 15 años²⁴. En 1994, el Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S), demostró que la indicación de simvastatina durante 5 años redujo un 35% los niveles de LDL-colesterol, aumentó un 8% los niveles de HDL-colesterol y disminuyó un 37% el riesgo de ser sometido a un procedimiento de revascularización, un 28% los eventos coronarios y un 12% la mortalidad²⁵. En 1996, el Colesterol And Recurrent Events (CARE) realizado en 4.159 pacientes a los que se les administró pravastatina durante 5 años, demostró una reducción del 28% en el LDL-colesterol, un aumento del 5% en el HDL-colesterol, con una reducción del 24% en las muertes por cardiopatía isquémica, del 24% en la aparición de IAM y del 27% en el riesgo de ser sometido a una angioplastia o by pass²⁶. En 1998, el Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study (LIPID), que incluyó 9.014 pacientes tratados con pravastatina durante 6 años, demostró una reducción del 30% en el riesgo de muerte por enfermedad coronaria o aparición de IAM²⁷.

El estudio de la Administración de Veteranos de EEUU en 2.531 varones con leves incrementos de LDL-colesterol y HDL-colesterol bajo, demostró mediante la utilización de gemfibrozil durante 5 años un 24% de disminución del riesgo de infarto, muerte coronaria y ACV, sin diferencias en la tasa de revascularización, mortalidad global o cáncer²⁸.

Finalmente, varios estudios han logrado demostrar que el tratamiento de las dislipemias puede disminuir la progresión y lograr alguna regresión de las lesiones coronarias. En estos estudios se han utilizado colestipol+niacina, colestipol+niacina+lovastatina, pravastatina, simvastatina y lovastatina.²⁹⁻³³

ELECCION DE LA ESTRATEGIA TERAPEUTICA SEGUN LOS VALORES DE LIPIDOS Y RIESGO VASCULAR GLOBAL.

Las estrategias para el tratamiento de las dislipemias son los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) que incluyen modificaciones en los hábitos de alimen-

tación y actividad física y la prescripción de fármacos hipolipemiantes.

Sin embargo, no todos los pacientes con dislipemia se benefician de igual forma con las distintas estrategias de intervención. Para algunos, los CTEV pueden resultar insuficientes y para otros la prescripción de medicamentos puede ser innecesaria. Asimismo, debe recordarse que la administración de las drogas hipolipemiantes puede producir consecuencias negativas que en algunos pacientes sobrepasan los beneficios y además su costo es muy elevado.

Por lo tanto, la indicación debe realizarse de acuerdo a los valores lipídicos y al riesgo cardiovascular global.

A partir de los conceptos antes señalados, las recomendaciones del ATP III establecen (tabla 3)²:

1. Para los individuos que se encuentran en el *grupo de mayor riesgo (mayor del 20%)* por presentar cardiopatía isquémica, otras formas clínicas de aterosclerosis o diabetes, el *nivel de LDL-colesterol a considerar como objetivo es menor de 100 mg/dl*, debiendo indicarse CTEV cuando los valores de LDL-colesterol excedan esas concentraciones, y fármacos cuando las mismas sean mayores de 130 mg/dl.

Cuando los niveles se encuentran entre 100-130 mg/dl, deben intensificarse los CTEV y tratarse agresivamente los otros factores de riesgo y el síndrome metabólico. Asimismo debe considerarse el tratamiento de la elevación de los triglicéridos o del HDL disminuido. Eventualmente, puede indicarse el tratamiento con fármacos cuando se mantienen persistentemente en esos niveles o se considere que el riesgo es decididamente alto.

2. Para los individuos con más de dos factores de riesgo, con un *riesgo intermedio (menor del 20%)* el *nivel objetivo de LDL-colesterol es menor de 130 mg/dl*, debiendo indicarse CTEV cuando se excedan estos niveles. Para la indicación de fármacos se sugiere considerar si el riesgo (obtenido por las Tablas de Framingham) está entre 10-20% o es menor a 10%. En los pacientes de menor riesgo se indican fármacos cuando los valores superan los 160 mg/dl. Cuando el riesgo es más alto (10-20%) se indican medicamentos si los valores se mantienen persistentemente por encima de 130 mg/dl pese a los CTEV.

3. Para los individuos de bajo riesgo, con uno o ningún factor de riesgo, el *nivel objetivo de LDL-colesterol es menor de 160 mg/dl*, debiendo indicarse CTEV. Cuando los valores de LDL-colesterol exceden estos niveles debe medicarse CTEV y cuando los valores sean mayores de 190 mg/dl. debe indicarse medicamentos.

Con concentraciones de 160-190 mg/dl, deben intensificarse los CTEV, tratarse intensivamente los otros factores de riesgo y el síndrome metabólico. También debe tenerse presente el tratamiento del aumento de los triglicéridos o de la disminución de HDL. En ocasiones puede prescribirse un tratamiento farmacológico si esas concentraciones se man-

tienen elevadas o cuando el riesgo es francamente elevado.

Un consenso europeo³⁰ basado en los niveles de elevación del colesterol en el marco del riesgo de enfermedad coronaria, estableció como nivel objetivo un valor de 115 mg/dl de LDL-colesterol tanto para la prevención primaria como para la secundaria.

Tabla 3.

Estrategias terapéuticas basadas en los niveles de lípidos y el riesgo cardiovascular global según el ATP III².

CATEGORIA DE RIESGO Riesgo a 10 años de enfermedad coronaria o evento recurrente	LDL-colesterol OBJETIVO mg/dl	INDICACION DE CTEV	INDICACION DE FARMACOS
R > 20 % C.ISQUEMICA ENF. CV EQUIVALENTE DIABETES	< 100	≥ 100	≥ 130 100-129 *
R < 20% 2 FACTORES DE RIESGO	<130	≥ 130	R 10-20% ≥ 130
			R 10-20% ≥ 160
R < 10% 0-1 FACTOR DE RIESGO	< 160	≥ 160	≥ 160 160-189 *

C. ISQUEMICA: Cardiopatía isquémica. **ENF. CV EQUIVALENTE:** Enfermedad cardiovascular equivalente (enfermedad arterial periférica, aneurisma abdominal, enfermedad carotídea sintomática).

* Con estos niveles se recomienda: enfatizar los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV), tratamiento agresivo de otros factores de riesgo, considerar el tratamiento de elevaciones de los triglicéridos o disminución de HDL (con fibratos), tratamiento del síndrome metabólico. En ocasiones puede indicarse tratamiento con drogas.

Para pacientes diabéticos, las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes^{31,11} son algo más exigentes aún que las del ATP III. En todos los casos, el objetivo de LDL-colesterol a lograr es menor de 100 mg/dl. Cuando se superan esos niveles se indican CTEV. A diferencia de las recomendaciones del ATP III, si el paciente presenta cardiopatía isquémica enfermedad vascular periférica o un accidente cerebrovascular, se

recomiendan fármacos cuando el LDL-colesterol supera 100 mg/dl. Para los pacientes sin estas patologías, al igual que el ATP III, se recomiendan fármacos cuando se superan los valores de 130 mg/dl de LDL-colesterol. Sin embargo, si existe algún factor de riesgo mayor, microalbuminuria o proteinuria, se sugiere efectuar el tratamiento farmacológico aún cuando las concentraciones sean menores de 130 mg/dl. (tabla 4).

Tabla 4.

Recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes.

CATEGORIA DE RIESGO	LDL-colesterol OBJETIVO mg/dl	INDICACION DE CTEV	INDICACION DE DROGAS
C.ISQUEMICA o ENF. CV EQUIVALENTE	< 100	≥ 100	≥ 100
SIN C. ISQUEMICA o ENF. CV EQUIVALENTE	< 100	≥ 100	≥ 100 100-130*

C.ISQUEMICA: Cardiopatía isquémica. **ENF. C V EQUIVALENTE:** Enfermedad cardiovascular equivalente (enfermedad arterial periférica, aneurisma abdominal, enfermedad carotídea sintomática).

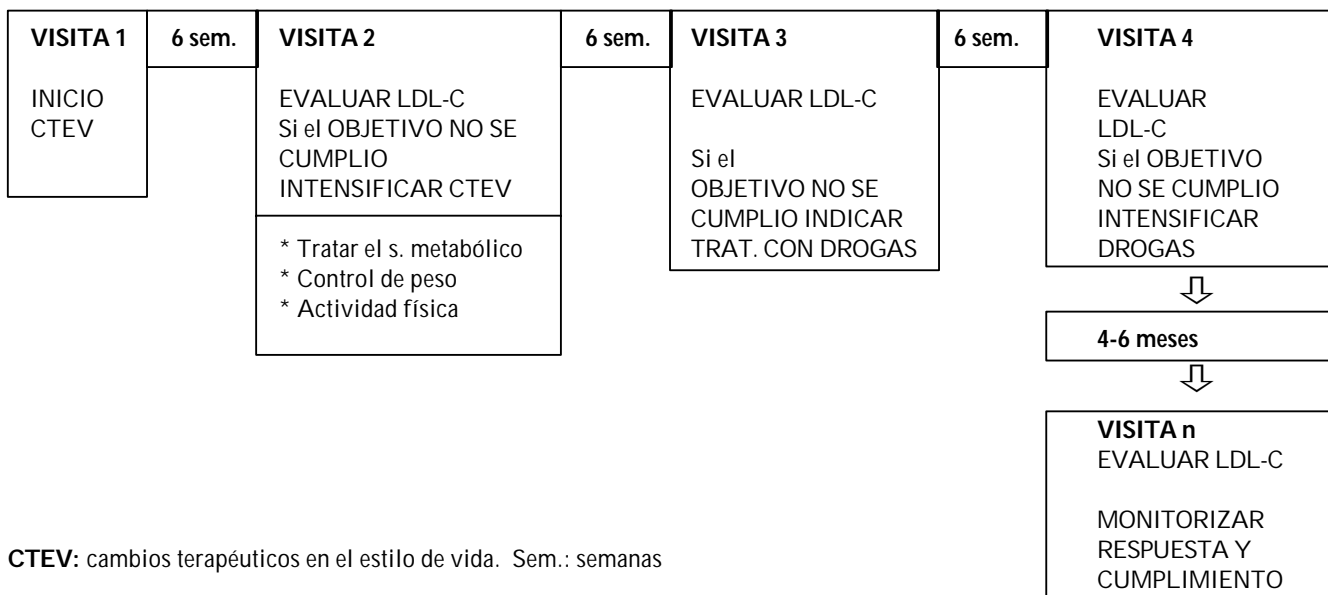
*Se indican drogas con estos valores cuando estén presentes múltiples factores de riesgo: HDL-colesterol <35 mg/dl, HTA, tabaco, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, microalbuminuria o proteinuria

PLAN DE SEGUIMIENTO

Cualquiera sea la estrategia seleccionada, el control de laboratorio debe realizarse luego de 6 semanas hasta que los valores de colesterol estén estabilizados.

Una vez que los valores de colesterol se encuentren estabilizados, el control puede indicarse cada 4 a 6 meses. (figura 1)²

FIGURA 1. Plan de seguimiento.



CTEV: cambios terapéuticos en el estilo de vida. Sem.: semanas

DURACION Y SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

El tratamiento debe mantenerse muchos años y probablemente de por vida (como se señaló anteriormente los estudios clínicos amplios han sido realizados a 5 años²¹⁻²⁸ y la mortalidad cardiovascular en uno de ellos se mantuvo reducida luego de 15 años²⁴).

Puede considerarse la reducción de la dosis a la mitad o la suspensión del tratamiento farmacológico cuando se han alcanzado los valores objetivo y se mantienen durante 2 años³². Sin embargo, debe controlarse a las 6 semanas y debe reiniciarse el tratamiento a los 3 meses si se observa un incremento de los valores de los lípidos.

APENDICE I.

FISIOLOGIA DEL TRANSPORTE DE LIPIDOS

Transporte Endógeno (Fig. A1). El hígado sintetiza triglicéridos, a partir de ácidos grasos derivados de la movilización desde el tejido adiposo o de la síntesis

hepática de novo. Estos triglicéridos conjuntamente con el colesterol, Apo-B 100 y fosfolípidos forman la par-

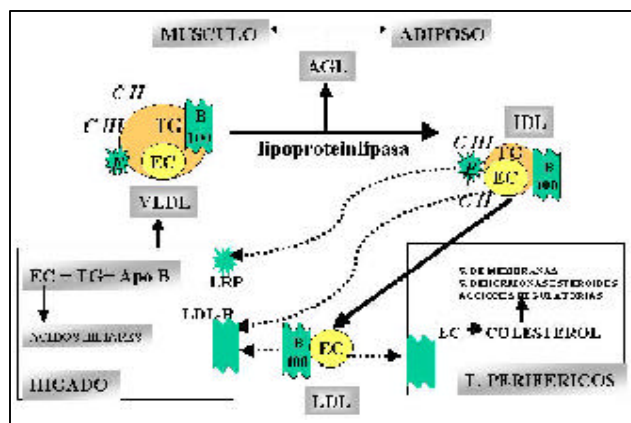


Figura A1. Transporte Endógeno
 AGL: ácidos grasos libres. EC: colesterol esterificado. TG: triglicéridos.
 B100: apoproteína B100. CII: apoproteína CII. CIII: apoproteína CIII.
 E: apoproteína E. LDL-R: receptor de LDL. LRP: proteína relacionada con el receptor de LDL.

tícula de **VLDL**. Una vez en el plasma se le adicionan desde la partícula de HDL: Apo-C y Apo-E.

La principal función fisiológica de la VLDL es el transporte de triglicéridos al tejido adiposo para su acumulación o al músculo para su utilización como fuente de energía.

La *lipoproteín lipasa* presente en la superficie endotelial del tejido graso y muscular cataliza la liberación de ácidos grasos al ser activada por la Apo-C-II de la partícula de VLDL.

Al disminuir su contenido de triglicéridos, la partícula de VLDL disminuye su volumen y se transfieren al HDL algunos de sus componentes de superficie como colesterol libre, fosfolípidos, Apo-C y Apo-E.

Esta partícula residual, que es rica en colesterol y contiene triglicéridos, Apo-B y Apo-E, se denomina **IDL o remanente**. Tiene una vida media muy corta (minutos o algunas horas) ya que es captada por el hígado por el receptor de LDL (reconoce Apo-B y Apo-E), y por el receptor de remanentes (denominado proteína relacionada con el receptor de LDL que reconoce Apo-E), y en su mayor parte se transforma en LDL.

La partícula de **LDL** así formada es rica en colesterol esterificado y contiene Apo-B. Representa la principal fuente de colesterol plasmático y tiene una vida media prolongada (2-3) días. El aclaramiento de esta partícula es realizado principalmente a través del receptor de LDL que reconoce Apo-B. Luego de unirse al *receptor de LDL*, la partícula se internaliza, se incorpora a un lisosoma y la Apo-B se degrada. El colesterol esterificado es hidrolizado a colesterol libre que puede ser utilizado para la síntesis de membranas, sales biliares (hígado), hormonas esteroideas (ovarios, testículos, adrenales) o ser reesterificado con un ácido graso.

Dado que más del 60% de la captación se realiza en el hígado, la regulación de la cantidad de receptores de LDL hepáticos es el principal determinante de los niveles de LDL plasmáticos. El aumento de los niveles de colesterol induce una regulación descendente de los receptores de LDL.

Otra vía de aclaramiento de partículas de LDL lo constituyen los receptores «scavengers» (basureros) del sistema monocítico-macrofágico. Su actividad es mayor con niveles aumentados de colesterol y juegan un rol crítico en el desarrollo de la aterosclerosis. La captación por el receptor «scavenger» ocurre cuando el LDL está oxidado.

Transporte Exógeno (Figura A2). Los triglicéridos y el colesterol que ingresan con la dieta son absorbidos por el intestino como ácidos grasos libres y colesterol libre. En la célula intestinal, luego de ser reesterificados, son incorporados a la partícula de *quilomicrón* naciente conjuntamente con Apo-B 48 (es similar a la Apo-B 100, pero más corta, careciendo del dominio para interactuar con el receptor de LDL), Apo-A I, Apo-A II

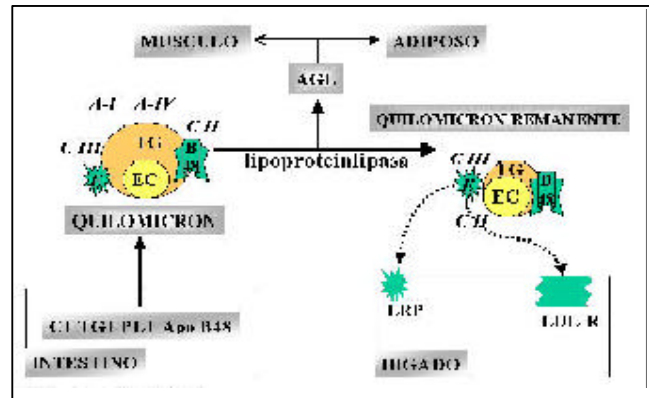


Figura A2. Transporte Exógeno
 AGL: ácidos grasos libres. EC: colesterol esterificado. TG: triglicéridos. PL: fosfolípidos. B48: apoproteína B48. AI: apoproteína A I. A IV: apoproteína A IV. CII: apoproteína CII. CIII: apoproteína CIII. E: apoproteína E. LDL-R: receptor de LDL, LRP: proteína relacionada con el receptor de LDL.

y Apo-A IV. Pasan a la linfa donde se les transfieren Apo-C II, Apo-C III y Apo-E.

Los quilomicrones contienen un 90% de triglicéridos y su aclaramiento plasmático se realiza en 8 a 12 horas. Por su contenido de Apo-C II activan la lipoproteína lipasa que hidroliza los triglicéridos a nivel del endotelio del músculo y tejido adiposo.

La partícula remanente cede constituyentes de su superficie (apo-CII, Apo-C III y Apo-E) nuevamente al HDL, se une a glicosaminoglicanos y es captada por el hepatocito por el receptor de remanentes que reconoce Apo-E. Estas partículas no son convertidas a LDL.

Transporte Reverso (Figura A3)

Las partículas de HDL son sintetizadas por el hígado y el intestino, y están constituidas por Apo-A I, Apo-

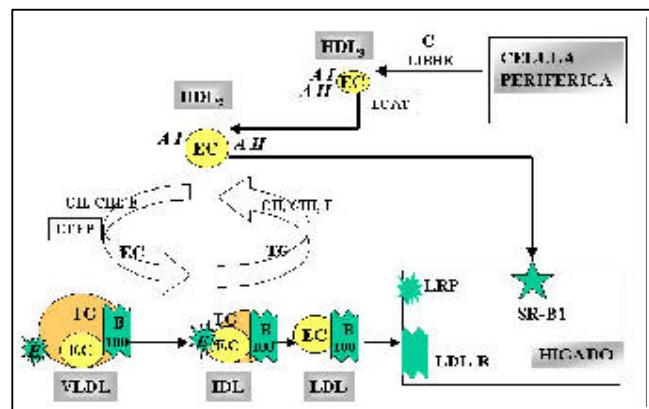


Figura A2. Transporte Exógeno
 AGL: ácidos grasos libres. EC: colesterol esterificado. TG: triglicéridos. PL: fosfolípidos. B48: apoproteína B48. A I: apoproteína A I. A IV: apoproteína A IV. CII: apoproteína CII. CIII: apoproteína CIII. E: apoproteína E. LDL-R: receptor de LDL, LRP: proteína relacionada con el receptor de LDL.

A II y fosfolípidos. Intervienen con importancia crítica en:

a) Captación de Apo-C II, Apo-C III y Apo-E desde los remanentes y transferencia a los quilomicrones y VLDL nacientes.

b) Captación de fosfolípidos y colesterol libre desde las partículas ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL, IDL) a medida que son metabolizadas.

c) Transporte reverso de colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado.

En la superficie de la partícula de HDL, una enzima (lecitina colesterol acil transferasa: LCAT) remueve un ácido graso de la lecitina y lo transfiere al colesterol libre formando colesterol esterificado. Este colesterol esterificado migra hacia el centro de la partícula y de esta manera se posibilita la captación de

otra molécula de colesterol libre en la superficie.

Los ésteres de colesterol que transportan las HDL llegan al hígado por diferentes mecanismos:

- Captación hepática de la partícula de HDL

- Captación selectiva de los ésteres de colesterol de la partícula de HDL por un receptor

- Transferencia de los ésteres de colesterol a otras lipoproteínas que los llevarán al hígado (VLDL, LDL, IDL), vinculada con la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol.

Este transporte reverso que implica la remoción de colesterol de los tejidos periféricos se ha vinculado con la disminución de los niveles de colesterol en las paredes arteriales y correlaciona inversamente con el proceso de aterosclerosis.

Bibliografía

- 1- Estadísticas Vitales. Año 1998/anexo 1997. Características de la Mortalidad General. Subsecretaría de Planificación de la Salud. Departamento de Estadísticas Vitales y Demográficas. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Diciembre de 1999.
- 2- 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
- 3- Stamler J., Wentworth D., Neaton J. Is Relationship Between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death From Coronary Heart Disease Continuous and Graded? Findings in 356222 Primary Screenings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256:2823-28
- 4- Levine G, Keaney J, and Vita J. Cholesterol Reduction in Cardiovascular Disease. N Engl J Med 1995;332:512-521.
- 5- Pekkanen J., Linn S. Heiss G. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 1990;322:1700-7
- 6- Mahley R., and Bersot T. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipemia. En Hardman J, Limbird L, Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tenth Edition. Mc Graw Hill. 2010. p.971-1002.
- 7- Witztum J. and Steinberg D. Disorders of Lipid Metabolism. En Goldman L. and Bennett J. C. Cecil. Textbook of Medicine. 21st. Edition. Saunders. 2000. p.1090-1100
- 8- Talbert R. Hyperlipemia. En Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey LM. Pharmacotherapy. Fourth Edition. Appleton & Lange. 1999 p.350-373
- 9- Ginsberg H and Goldberg I. Disorders of Lipoprotein Metabolism. En Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J.L. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. Mac Graw Hill. 2001. p.2245-2257
- 10- Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. En Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J.L. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. Mac Graw Hill. 2001 p1377-1382
- 11- American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. Diabetes Care. 2000;23, (supp 1): S57-S60.
- 12- Sempos C, Cleeman J., Carroll M., Johnson C., Bachorik P., Gordon D. al. Prevalence of High Blood Cholesterol Among US Adults. JAMA 1993;269:3009-14.
- 13- Nieto J, Alonso J, Chambless L, Zhong M, Ceraso M, Romm F et al. Population Awareness and Control of Hypertension and Hypercholesterolemia. Arch Intern Med 1995;155:677-84.
- 14- Primatesta P and Puolter N. Lipid Concentrations and The Use of Lipid Lowering Drugs: Evidence From a National Cross Sectional Survey. BMJ 2000;321:1322-25.
- 15- Lopez Santi R y Valef E. Estudio de Valoración del Riesgo Cardiovascular Global, Ciudad de La Plata. Estudio VaRiG. Revista de la Federación Argentina de Cardiología. 2002 (en prensa)
- 16- Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel II) JAMA, 1993;269:3015-23
- 17- National Cholesterol Education Program. Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Intern Med 1988;148:36-39.
- 18- Stampfer M, Hu F, Manson J, Rimm E and Willett W. Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women Through Diet and Lifestyle. New Engl J Med 2000;343:16-22.
- 19- Joshipura K., Hu F., Manson J., Stampfer M., Rimm E., Speizer F., et al. The Effect of Fruit and Vegetable Intake on Risk for Coronary Heart Disease. Ann Intern Med 2001;134:1106-1114.
- 20- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial Results. JAMA 1984;251:351-374
- 21- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen O, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen, et al. Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial With Gemfibrozil in Middle-aged Men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987;317:1237-45
- 22- Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane P, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med 1995;333:1301-7
- 23- Downs J, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D, Beere P, et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of

- AFCAPS/Tex CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.
- 24- Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975;231:360-81
- 25- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients With Coronary Heart Disease: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Lancet 1994;344:1383-9
- 26- Sacks FM, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels. Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators (CARE) N Engl J Med 1996; 335:1001-9
- 27- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death With Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57
- 28- Rubins HB, Robins S, Collins D, Fye C, Anderson J, Elam M, 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;341:4180-418
- 29- The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. N Engl J Med 1997;336:153-62
- 30- Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998;19:1434-503
- 31- Haffner Steven. Management of Dyslipidemia in Adults with diabetes. Diabetes Care 1998;21:160-178
- 32- McCormack J, Brown G, Levine M, Rangno R, Ruedy J. Drug Therapy. Decision Making Guide. Saunders. 1996. Pp 34-37