

# Hiperlipoproteinemias secundarias

J. Rubiés-Prat

Universidad Autónoma de Barcelona.

## Introducción

Junto a las hiperlipidemias de causa genética o familiar, son frecuentes en la práctica clínica las alteraciones de la concentración y la composición de las lipoproteínas plasmáticas secundarias a distintas enfermedades y procesos clínicos, así como a la administración de fármacos. Aunque la lista de las mismas podría ser extensa, principalmente por lo que se refiere a los fármacos, en muchos casos se trata de descripciones anecdóticas sin mayor trascendencia en la práctica clínica. Por ello, en la tabla 1 se enumeran las relativamente más importantes, de las cuales sólo por su elevada frecuencia comentaremos las relacionadas con el consumo de alcohol, la diabetes mellitus, la obesidad, el hipotiroidismo, las enfermedades renales y hepáticas; por lo que respecta a los fármacos, discutiremos con especial atención las alteraciones ocasionadas por las hormonas sexuales femeninas, los antihipertensivos y los inhibidores de la proteasa. No nos ocuparemos del análisis de procesos que cursan con una disminución de la concentración plasmática de lipoproteínas, ya que escapan del objetivo de la presente revisión, ni tampoco de la hipertensión arterial o la hiperuricemia, que no deben considerarse como causa de hiperlipidemia secundaria sino asociaciones con las que comparten mecanismos etiopatogénicos.

Las alteraciones del perfil lipoproteico plasmático o fenocopias con que se manifiestan las denominadas hiperlipoproteinemias secundarias son superponibles a los distintos fenotipos con que se

expresan las alteraciones primarias del metabolismo lipoproteico. El interés del conocimiento de las dislipemias secundarias radica, al igual que las alteraciones primarias del metabolismo lipoproteico, en su relación con el riesgo para la enfermedad cardiovascular y, aunque en muchos casos podrá estar indicada la administración de fármacos hipolipemiantes, será siempre prioritario el tratamiento y control previo de la enfermedad o alteración causal. La lectura de la lista de la tabla 1 podría sugerir la necesidad de costosos exámenes complemen-

**Tabla 1. Principales enfermedades, fármacos y procesos que pueden ser causa de hiperlipidemia secundaria**

Hipertrigliceridemia
Alcohol
Derivación ileal
Diabetes mellitus
Embarazo y lactancia
Estrés, sepsis, quemaduras
Estrógenos
Gammapatías monoclonales
Glucogenosis
Hepatitis aguda (no fulminante)
Inhibidores de la proteasa (sida)
Insuficiencia renal crónica
Isotretinoína
Lipodistrofias
Lupus eritematoso sistémico
Obesidad
Hipercolesterolemia
Anabolizantes esteroides
Anorexia nerviosa
Ciclosporina
Colestasis
Glucocorticoides y síndrome de Cushing
Hipotiroidismo primario
Obesidad
Porfiria aguda intermitente
Progestágenos
Síndrome nefrótico

Varias de las situaciones descritas pueden dar lugar a hiperlipemia mixta.

## Palabras clave:

Alcohol. Diabetes mellitus. Enfermedad hepática. Enfermedad renal. Fármacos. Hiperlipidemia. Hipotiroidismo. Obesidad.

Correspondencia: Prof. J. Rubiés-Prat.  
Universidad Autónoma de Barcelona.  
Aiguader, 80. 08003 Barcelona.

tarios para excluirlas, pero el sentido común y el arte de la clínica hacen que el proceso diagnóstico sea menos arduo de lo que podría parecer.

### **Alcohol<sup>1-4</sup>**

La ingesta de alcohol, junto a la diabetes mellitus, son la causa más frecuente de hipertrigliceridemia en nuestro medio. El consumo de NAD que se produce durante la oxidación del etanol hace que la disponibilidad de coenzima disminuya, con lo que se bloquea parcialmente la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Esta mayor oferta de ácidos grasos se deriva a la síntesis de triglicéridos que se almacenan en el propio hígado originando esteatosis; por otra parte, se incorporan a las VLDL, por lo que se ocasiona una hipertrigliceridemia. En los sujetos sanos se produce una transitoria y ligera elevación de los triglicéridos plasmáticos después de la ingesta de alcohol. Los pacientes con hiperlipidemias genéticas, en particular aquellos con hipertrigliceridemia familiar, hipertrigliceridemia esporádica e hiperlipidemia familiar combinada, son especialmente sensibles a los efectos del alcohol, incluso ingerido en pequeñas cantidades. Este efecto hipertrigliceridemiante del alcohol se magnifica cuando su ingesta acompaña las comidas, sobre todo aquellas ricas en grasa. Cuando la acumulación de VLDL en el plasma es importante, estas partículas compiten durante el período postabsortivo con los quilomicrones para ser parcialmente deslipidadas por la lipoproteinlipasa, y el resultado será que algunos pacientes presentarán una hiperlipemia masiva con una fenocopia tipo V y con las manifestaciones clínicas propias del síndrome quilomicronémico.

Por otra parte, el consumo del alcohol en cantidades del orden de unos 20 g diarios induce un aumento de la síntesis hepática de apoproteína A-1 y, además, se produce una inhibición de la proteína transportadora de ésteres del colesterol y, por consiguiente, un aumento en la concentración plasmática de HDL a expensas de las subfracciones HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>. Este efecto sobre las HDL explica, en parte, la acción protectora del alcohol consumido en pequeñas cantidades sobre el riesgo de sufrir enfermedad cardíaca coronaria. Sin embargo, teniendo en cuenta la acción nociva del alcohol en distintos órganos y tejidos, no es pertinente recomendar su consumo en virtud de los posibles efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular.

El diagnóstico de la hiperlipidemia alcohólica no presenta ninguna dificultad y, además de la pregunta directa acerca del consumo de alcohol al paciente o a sus familiares, el médico debe recurrir al arte de obtener la información que el paciente

consciente o involuntariamente pueda ocultar. En este sentido le preguntará por su vida social y laboral y si presenta síntomas relacionados con el consumo excesivo de alcohol, en la exploración física buscará el temblor característico del alcoholismo crónico, los estigmas cutáneos y faciales del mismo y de enfermedad hepática crónica, o el hallazgo de un aumento del volumen corpuscular medio de los hematíes o el aumento de la actividad de la gammaglutamiltranspeptidasa.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia inducida por el alcohol consiste en la supresión del tóxico. En el caso de los pacientes con quilomicronemia y riesgo de pancreatitis, puede ser necesaria temporalmente la administración de un derivado del ácido fibrótico. En el caso de los pacientes que no abandonen el hábito alcohólico, y mientras persista la situación de riesgo de pancreatitis aguda, estará indicada la administración de un tratamiento farmacológico a más largo plazo.

### **Obesidad<sup>2</sup>**

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

El tratamiento a seguir es el mismo que en la obesidad, con la adecuada restricción calórica y el aumento de la actividad física de tipo aeróbico. Si después de un plazo prudencial no se han conseguido los objetivos deseables, deberá plantearse la administración de fármacos hipolipemiantes de acuerdo con las pautas generales de tratamiento de las hiperlipidemias.

### **Diabetes mellitus<sup>5-12</sup>**

La relación entre diabetes mellitus y aterosclerosis es muy estrecha, hasta el punto que, hoy día, se considera la diabetes como una enfermedad car-

**Tabla 2. Perfil lipoproteico en los pacientes con diabetes mellitus**

Control metabólico	Diabetes mellitus tipo 1		Diabetes mellitus tipo 2	
	Bueno	Malo	Bueno	Malo
Triglicéridos	–	↑	↑	↑↑
cLDL	–	–↑	–	↑↑
cHDL	–↑	↓	↓	↓

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

diovascular. La “lipemia diabética”, relacionada con la carencia de insulina en la diabetes mellitus tipo 1 no tratada, es de observación poco frecuente y se debe a una importante disminución de la actividad lipoproteinlipasa en el tejido adiposo y en el músculo, así como a un aumento en la síntesis hepática de triglicéridos debido a la mayor oferta de glucosa y ácidos grasos al hígado. Estos pacientes presentan un cuadro de hiperlipemia masiva con aumento de las VLDL y presencia de quilomicrones en el plasma en ayunas. Cuando el paciente recibe tratamiento con insulina, éste comporta una rápida activación de la lipoproteinlipasa, con la consiguiente reversibilidad del cuadro clínico.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 bien controlada tienen unos lípidos plasmáticos normales, e incluso presentan pequeños aumentos del cHDL. En las situaciones con mal control metabólico la alteración más frecuente es una disminución de la concentración plasmática de cHDL, siendo también muy común un aumento de los triglicéridos plasmáticos debido al exceso de síntesis y a la disminución de la tasa catabólica de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Un aspecto de particular interés en estos pacientes es el aumento de los triglicéridos plasmáticos en situación posprandial, ya que guarda una especial relación con el riesgo cardiovascular. Las VLDL sintetizadas en las situaciones de mal control metabólico son más ricas en colesterol, lo que contribuirá a la formación ulterior de partículas de LDL pequeñas y densas, sin que se acompañe necesariamente de un aumento de la concentración plasmática de cLDL (tabla 2). Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 mal controlada tienen, además, diversas anormalidades cualitativas, como el ya comentado predominio en el plasma de partículas de LDL pequeñas y densas, que junto a la disminución de las HDL y la acumulación de partículas de IDL configuran el denominado fenotipo B con un elevado potencial aterogénico. Por otra parte, la glucosilación no enzimática favorece la oxidabilidad de las LDL, una vez modificadas oxidativamente estas partículas son deficientemen-

te aclaradas por los receptores de las células parenquimatosas y, en cambio, son ávidamente captadas por los macrófagos con las consiguientes consecuencias, favoreciendo el desarrollo de la placa de ateroma. Por otra parte, la concentración plasmática de lipoproteína(a) está aumentada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 cuando presentan un deterioro de la función renal, y lo mismo sucede en los pacientes con mal control metabólico.

En la diabetes mellitus tipo 2 hay un aumento de VLDL debido, en parte, al incremento de la síntesis hepática de triglicéridos y, en menor grado, a una disminución de la tasa catabólica de las VLDL por una disminuida actividad de la lipoproteinlipasa. La hiperlipemia posprandial en estos pacientes se debe al aumento de la insulinemia, situación que se agravará en los sujetos que ingieran una dieta pobre en grasa y rica en carbohidratos, dado que estos últimos inducen una mayor insulinemia que facilita la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo hacia el hígado, que se derivarán a la síntesis de triglicéridos. Por lo que respecta al cLDL, su concentración plasmática es similar a la de la población general de la misma edad, con el mismo grado de obesidad o moderadamente aumentado en los pacientes con mal control metabólico (tabla 2). Un hecho a destacar en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es la acumulación en el plasma de partículas de IDL y el predominio de partículas de LDL pequeñas y densas que guarda una estrecha relación con la trigliceridemia. En esta situación, las VLDL enriquecidas en triglicéridos son un excelente sustrato para la acción de la lipasa hepática que, al hidrolizar los triglicéridos del *core* de la partícula, darán lugar a unas LDL pequeñas y muy ricas en colesterol. Todos estos cambios se asocian a una disminución en la concentración plasmática de cHDL, especialmente de la subfracción HDL<sub>2</sub>. Por último, la concentración plasmática de lipoproteína(a) no parece que se modifique en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Un adecuado tratamiento dietético con un bajo índice glucémico, la optimización del control metabólico en los pacientes que requieren insulina, así como el ejercicio físico aeróbico o la juiciosa administración de hipoglucemiantes orales, contribuyen de manera importante a mejorar el perfil lipoproteico. Entre los hipoglucemiantes orales, hay que destacar que la metformina puede contribuir a disminuir el cLDL y los triglicéridos plasmáticos. Por su parte, las tiazolidindionas pueden disminuir también los triglicéridos y aumentar el cHDL a la vez que pueden aumentar moderadamente el cLDL, aunque a expensas de las partículas menos densas, y

**Tabla 3. Decisión de tratar con estatinas en los diabéticos adultos en función de la concentración plasmática de cLDL (mg/dl) según las recomendaciones de la American Diabetes Association<sup>13</sup>**

	Inicio del tratamiento	Objetivos del tratamiento
Con manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular <sup>a</sup>	≥ 100	< 100
Sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular	≥ 130 <sup>b</sup>	< 100

<sup>a</sup>Enfermedad cardíaca coronaria, vascular periférica, cerebrovascular.

<sup>b</sup>Para los pacientes con cLDL entre 100 y 129 mg/dl se pueden plantear distintas estrategias, incluyendo tratamiento dietético y general más agresivo y farmacológico con estatinas; si el cHDL es < 40 mg/dl, puede utilizarse un fibrato. El tratamiento dietético y general debe ser instaurado antes de empezar el tratamiento farmacológico.

por tanto menos aterogénicas, y sin que empeore el cociente cLDL/cHDL. Si después de adoptar las medidas dirigidas a mejorar el control metabólico de la diabetes no se consigue que las cifras de lípidos plasmáticos alcancen los valores deseables, deberá instaurarse tratamiento con fármacos hipolipemiantes. El National Cholesterol Education Program<sup>4</sup>, en sus recientes recomendaciones por lo que respecta a los objetivos para el cLDL, equipara la situación de los pacientes diabéticos a la de los pacientes no diabéticos en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Por su parte, y de manera concordante, la American Diabetes Association<sup>13</sup> recomienda como objetivo terapéutico que la concentración plasmática de cLDL en los pacientes diabéticos descienda por debajo de los 100 mg/dl (tabla 3). Así como las directrices y objetivos para el cLDL en los pacientes diabéticos son claros y no ofrecen dudas, no sucede lo mismo para la hipertrigliceridemia. La American Diabetes Association<sup>13</sup> aconseja primero que debe implementarse el control metabólico de la diabetes y que cuando los triglicéridos son superiores a 400 mg/dl hay buenos argumentos para indicar tratamiento farmacológico con un fibrato. Para los pacientes con triglicéridos plasmáticos entre 200 y 400 mg/dl, situación muy común en la práctica clínica, esta Asociación no establece unas directrices concretas y deja la decisión de iniciar tratamiento farmacológico al "juicio clínico" del médico. En este sentido, es pertinente comentar que muchas opiniones autorizadas, y debido al elevado riesgo cardiovascular que comporta la hipertrigliceridemia en los diabéticos, recomiendan prodigar más el tratamiento farmacológico con fibratos en estos pacientes. Por último, para el cHDL disminuido, el tratamiento debe basarse principalmente en los cambios en el estilo de vida, como dejar de fumar, y promoviendo un aumento de la actividad física.

### Hipotiroidismo primario<sup>14-17</sup>

La hipercolesterolemia con una fenocopia tipo IIa es una alteración muy común en el hipotiroidismo primario; casi la mitad de los pacientes con hipercolesterolemia secundaria a hipotiroidismo

presentan también hipertrigliceridemia, en este último caso en general asociada a obesidad. En estas situaciones de hipertrigliceridemia es habitual que exista en el plasma una acumulación moderada de partículas de IDL que son fuertemente aterogénicas. Por otra parte, la concentración de cHDL varía mucho en las distintas series publicadas. El mecanismo responsable de la hipercolesterolemia en los pacientes hipotiroideos es la disminución en la actividad de los receptores hepáticos para las LDL; en los casos que cursan con cHDL disminuido, esta alteración se relacionaría con una disminución en la actividad de la lipasa hepática. Por otra parte, el hipotiroidismo primario es una de las afecciones que, cuando se presenta en sujetos que son homocigotos para el alelo  $\epsilon 2$  de la apoproteína E, puede inducir el cuadro florido de la disbetalipoproteíemia o hiperlipoproteíemia tipo III.

Desde un punto de vista práctico, y teniendo en cuenta que el hipotiroidismo primario es una enfermedad frecuente y a menudo paucisintomática, hay que prodigar más en la práctica clínica la determinación de la TSH. Esto es especialmente recomendable cuando la anamnesis o el examen físico sugieran, aunque sea remotamente, la posibilidad de que el paciente sea hipotiroideo; también en los pacientes con hipercolesterolemia aparecida *de novo*, sobre todo después de los 50 años de edad, y en los que el patrón lipoproteico del plasma haga sospechar la existencia de una disbetalipoproteíemia o hiperlipidemia tipo III. Por último, también debe sospecharse la existencia de un hipotiroidismo cuando en un paciente con hipercolesterolemia que recibe estatinas se observe una pobre respuesta al tratamiento, o bien cuando después de la administración de un fármaco hipolipemiante aparezcan manifestaciones clínicas o biológicas sugerentes de miopatía.

El tratamiento con levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo primario consigue la normalización de las alteraciones lipoproteicas. Si después de conseguir el estado eutiroides éstas persistieran, probablemente estaríamos ante una dislipemia pri-

maria que deberá tratarse de acuerdo con las pautas generales. Una situación especial que merece un análisis detallado es la del hipotiroidismo subclínico. En un estudio reciente realizado en mujeres de edad avanzada se ha observado que el hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria, incluso después de ajustar para los lípidos plasmáticos, lo cual ya sería un argumento en favor de instaurar tratamiento con levotiroxina en estas pacientes, sobre todo si presentasen de forma concomitante otros factores de riesgo cardiovascular. En diversos estudios realizados en pacientes con hipotiroidismo subclínico se ha observado que el cLDL está más elevado que en los sujetos del grupo control, y la administración de levotiroxina en los mismos se sigue de una disminución del cLDL del orden de unos 10 mg/dl. Aunque no hay consenso acerca de la necesidad de tratar a los pacientes con hipotiroidismo subclínico, en general, no hay duda que en los que presentan una hipercolesterolemia asociada debe instaurarse tratamiento sustitutivo con levotiroxina y que siempre debe conseguirse la normalización de la TSH plasmática antes de iniciar la administración de estatinas.

## Enfermedades renales<sup>18,19</sup>

### *Insuficiencia renal crónica*

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad en los pacientes en estadio final de la insuficiencia renal crónica y en más de la mitad de los pacientes es la causa de la muerte. Del 20 al 70% de los pacientes con insuficiencia renal crónica sin tratamiento depurador o en programa de diálisis crónica presentan una hipertrigliceridemia leve con una fenocopia tipo IV de la clasificación de la OMS. Este aumento de los triglicéridos plasmáticos es a expensas de las VLDL, pero también hay un aumento de la concentración plasmática de IDL y de partículas residuales de los quilomicrones que son fuertemente aterogénicas. A este mayor riesgo para la enfermedad cardiovascular contribuye también una importante disminución de la concentración plasmática de cHDL, así como un aumento de la lipoproteína(a). El enlentecimiento de la cascada lipolítica es el mecanismo más importante que explica la mayor parte de las alteraciones lipoproteicas de estos pacientes. El trasplante precoz es la mejor terapéutica, aunque los corticoides y la ciclosporina después del mismo pueden contribuir a la persistencia de alteraciones del perfil lipoproteico.

En espera del trasplante renal, debe promoverse la práctica de ejercicio físico aeróbico que contribuye a disminuir la resistencia a la insulina que tienen estos pacientes; por otra parte, hay que instaurar las medidas dietéticas generales para el tratamiento de la dislipemia. No disponemos de estudios de intervención con hipolipemiantes para evaluar el esperable beneficio sobre la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes; como no hay consensos con recomendaciones específicas, la mayoría de autores remiten a las guías y recomendaciones generales de manejo del riesgo cardiovascular.

### *Síndrome nefrótico*

La hiperlipidemia es uno de los hallazgos que definen y caracterizan el síndrome nefrótico. La alteración lipoproteica más característica es la hipercolesterolemia con una fenocopia tipo IIa de la clasificación de la OMS. El aumento de la concentración plasmática de LDL se debe, principalmente, a una sobreproducción de apoproteína B-100 con una tasa catabólica normal de la misma. Puede asociarse a hipertrigliceridemia producida en parte por un aumento de la síntesis hepática de VLDL y también por una reducida catabolización de estas últimas partículas en relación con una disminución de la actividad lipoproteínlipasa producida por pérdida urinaria de apoproteína C-II o por un exceso relativo de apoproteína C-III. Debido a su menor tamaño, las partículas de HDL, especialmente las de HDL<sub>3</sub>, se eliminan por la orina, hecho que junto a la disminución de la actividad lecitin:colesterol aciltransferasa origina la disminución de la concentración plasmática de cHDL. Por último, la concentración plasmática de lipoproteína(a) está aumentada, lo que contribuye a explicar el mayor riesgo, no sólo aterogénico sino también trombogénico en estos pacientes. Por lo que respecta al tratamiento, el ácido nicotínico y los fibratos deben evitarse por el riesgo de rabdomiólisis. Cuando el síndrome nefrótico no remite, y por tanto persisten a lo largo del tiempo las alteraciones lipoproteicas con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular, las estatinas a la dosis reducida del 40% de la máxima permitida para cada una de ellas es el tratamiento de elección.

### **Enfermedades hepáticas<sup>2-4</sup>**

Algunos pacientes con hepatitis aguda viral o alcohólica presentan una moderada hipertrigliceridemia debida a una disminución de la actividad de la lipasa hepática y de la lecitin:colesterol aciltransferasa y también a una menor captación hepática



de las partículas residuales de los quilomicrones y de las VLDL. Estas alteraciones debidas a la existencia de la insuficiencia hepática, y principalmente al hecho de ser transitorias, no requieren ningún tratamiento.

En la colestasis hay una disminución de la actividad lecitin:colesterol aciltransferasa y en el plasma se ha detectado la presencia de un inhibidor de la lipasa hepática, que además de la regurgitación de lípidos biliares al plasma son los principales mecanismos responsables de la hiperlipidemia en estos pacientes. El resultado de todo ello es el aumento de la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos a veces con xantomatosis tubero-eruptiva y xantomas planos, modulado en cada caso por el mayor o menor grado de insuficiencia hepatocelular que suele inducir hipolipidemia por disminución de la síntesis hepática de lipoproteínas. Además, en la colestasis hay una disminución de las HDL plasmáticas y se detecta en el plasma la presencia de la denominada lipoproteína-X, característica tanto de la misma como de la deficiencia familiar de lecitin:colesterol aciltransferasa. Estas alteraciones lipoproteicas revierten con la oportuna desobstrucción quirúrgica o endoscópica de la vía biliar y sólo en la cirrosis biliar primaria está indicado el tratamiento con resinas de intercambio aniónico, que reducen el colesterol plasmático, a la vez que alivian el prurito.

### Hiperlipidemias inducidas por fármacos

La lista de fármacos que se han relacionado con cambios en los lípidos plasmáticos es relativamente amplia, aunque en muchos de ellos su valor es meramente anecdótico. Los más importantes se han incluido en la tabla 1 y aquí sólo se comentarán los de mayor importancia en la práctica clínica: las hormonas sexuales femeninas, los antihipertensivos y los inhibidores de la proteasa.

#### *Hormonas sexuales femeninas*<sup>20</sup>

El efecto más común de los estrógenos es el aumento de la concentración plasmática de triglicéridos debido a un incremento de la producción hepática de VLDL y también un aumento de las HDL en relación con una disminución de la actividad de la lipasa hepática. Los estrógenos administrados por vía oral y, en menor grado por vía transdérmica, como tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia, disminuyen la concentración plasmática de cLDL al inducir un aumento de la actividad de los receptores hepáticos para las LDL. Por el contrario, los progestágenos pueden favorecer un aumento del cLDL y en parte contrarrestar el efecto

de los estrógenos sobre los triglicéridos y el cHDL. En la práctica clínica, la administración de hormonas sexuales femeninas obliga a un control de los lípidos y lipoproteínas plasmáticas para detectar posibles efectos indeseables, principalmente en las mujeres con predisposición a otras dislipemias ya sean genéticas o adquiridas. Es de especial relevancia destacar que la mejoría del perfil lipídico que se obtiene con el tratamiento hormonal sustitutivo en la mujer menopáusica en prevención secundaria no se acompaña de disminución de la morbimortalidad cardiovascular sino que hay un ligero aumento de la misma. En las mujeres libres de enfermedad cardiovascular, el efecto protector del tratamiento hormonal sustitutivo se atenúa a medida que el mismo se prolonga en el tiempo y, por otra parte, desaparece una vez se suspende el tratamiento. Por tanto, cabe concluir que está contraindicado iniciar tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres que han sufrido un episodio de enfermedad cardiovascular, y que en las mujeres sanas no hay razones de peso para iniciarlo con la finalidad exclusiva de disminuir el riesgo cardiovascular.

Por lo que respecta a los anticonceptivos hormonales, los de tercera generación son los que parecen ofrecer un mejor perfil lipoproteico, por lo que serían los más recomendables, pero hay que tener en cuenta que su administración se ha asociado a un mayor riesgo de trombosis venosa.

#### *Antihipertensivos*<sup>21-25</sup>

Por lo que respecta a los antihipertensivos, todavía se sigue repitiendo erróneamente que los diuréticos y bloqueadores beta empeoran el perfil lipoproteico, hecho que no se sustenta con los datos de extensos estudios publicados en los últimos años. Aun cuando fuera cierto el supuesto efecto deletéreo de estos fármacos sobre el perfil lipoproteico, hay que destacar que han demostrado sin ningún tipo de duda que disminuyen la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Como comentan Golomb y Criqui<sup>23</sup> en un reciente editorial, es obvia la respuesta a la pregunta ¿qué fármaco debe preferirse, uno que va bien para lípidos o uno que va bien para los pacientes? En el momento presente, diversos estudios con un importante número de pacientes y con seguimiento a largo plazo han demostrado que la hidroclorotiacida a la dosis de 12,5 mg/día no modifica los lípidos plasmáticos, y lo mismo es extensible a otros diuréticos muy utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, como la indapamida y la torasemida. En cuanto a los bloqueadores beta, los selectivos y entre ellos el atenolol, que es probablemente el más estudiado,

administrados a largo plazo tampoco modifican el perfil lipoproteico. Independientemente de estos hechos y por su relación con el riesgo cardiovascular hay que comentar que en un estudio reciente se ha observado que la administración de bloqueadores beta, pero no de diuréticos tiazídicos a dosis bajas, puede favorecer el ulterior desarrollo de diabetes mellitus, aunque los propios autores del estudio<sup>25</sup> y el editorialista que lo comenta, basándose en el bien reconocido beneficio de los bloqueadores beta en la prevención de la enfermedad cardiovascular, siguen considerándolos como antihipertensivos de primera línea. A modo de conclusión, hay que recordar que las recomendaciones del VI Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<sup>26</sup> incluyen los diuréticos y los bloqueadores beta selectivos como la primera opción farmacológica en el tratamiento de la hipertensión arterial. Por lo que respecta a los antagonistas de los canales del calcio, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y los antagonistas de receptores de la angiotensina II, hay que decir que no tienen ningún efecto sobre los lípidos plasmáticos, independientemente de que los dos primeros grupos farmacológicos puedan tener un posible efecto beneficioso sobre la evolución de las lesiones ateroscleróticas u otras complicaciones, como la hipertrofia ventricular izquierda, según sus efectos sobre la función endotelial, la inhibición de la proliferación celular en la pared vascular, la inhibición de la agregación plaquetaria o la protección de las LDL a la oxidación. Por último, los bloqueadores alfa parecen ejercer un efecto beneficioso sobre el perfil lipoproteico disminuyendo los triglicéridos y el cLDL y aumentando el cHDL.

#### *Inhibidores de la proteasa*<sup>27-30</sup>

Los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) suelen presentar precozmente una disminución del cHDL y, a medida que la enfermedad va progresando y se hace sintomática, se produce además una disminución del colesterol total con un aumento de los triglicéridos plasmáticos. Estos cambios, en los que las citocinas desempeñan un papel importante, se considera que no son específicos de la infección por el VIH sino una respuesta a la infección crónica. La introducción en 1996 de los inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por el VIH ha tenido como consecuencia una importante disminución de la mortalidad, pero poco después empezó a observarse con una prevalencia muy dispar entre las distintas series estudiadas que los pacientes pre-

sentaban hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina con cambios en la distribución de la grasa corporal con lipodistrofia e intolerancia a la glucosa. El ritonavir es el fármaco que induce alteraciones más acusadas, con triglicéridos plasmáticos del orden de los 1.000 mg/dl, seguido del indinavir, el nelfinavir y, en menor grado, el amprenavir y el saquinavir. Por lo que respecta a los inhibidores de la transcriptasa inversa, su responsabilidad en la aparición de las complicaciones metabólicas parece ser menor, con la salvedad del efarivenz, que puede inducir una hipertrigliceridemia importante. Los mecanismos moleculares responsables de la lipodistrofia y de las alteraciones lipoproteicas son complejos y están siendo objeto de intensa investigación; la homología de los inhibidores de la proteasa con proteínas humanas involucradas en el metabolismo lipoproteico desempeña un papel clave al respecto. Desde el punto de vista práctico, el escaso tiempo transcurrido desde la observación de estas alteraciones hace que no dispongamos de datos concluyentes acerca de su impacto sobre el riesgo cardiovascular. El tratamiento dietético y los cambios en el estilo de vida parece que tienen una eficacia limitada sobre la lipodistrofia y las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas. En la estrategia terapéutica de estos pacientes cabe plantear también la sustitución de inhibidores de la proteasa por inhibidores de la transcriptasa inversa, siempre y cuando esto no signifique una disminución de la eficacia antirretroviral. Se ha sugerido también la posibilidad de otros tratamientos, como la liposucción, que tendría un efecto cosmético transitorio sobre la lipodistrofia. También se han utilizado en series cortas de pacientes las tiazolidindionas y la hormona de crecimiento recombinante, pero por sus escasas expectativas no parece que vayan a ser incluidas en ensayos clínicos a gran escala. En cambio, la metformina parece que puede ser útil en el tratamiento de la resistencia a la insulina en estos pacientes. Respecto a los hipolipemiantes, se han descrito resultados alentadores sobre los lípidos plasmáticos con gemfibrozilo en monoterapia y asociado a atorvastatina. La administración de estatinas en estos pacientes plantea, por lo menos teóricamente, un posible mayor riesgo de toxicidad muscular en relación con la mayor biodisponibilidad de las mismas causada por la inhibición de la enzima CYP3A4 por los inhibidores de la proteasa. En todo caso, la administración de fármacos hipolipemiantes en los pacientes infectados por el VIH exige un estricto control para detectar precozmente las manifestaciones de daño muscular.

## Bibliografía

- Pownall HJ, Ballantyne CM, Kimball KT, Simpson SL, Yeshurun D, Gotto AM Jr. Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia. *Arch Intern Med* 1999;159:981-7.
- Rubiés-Prat J. Hiperlipoproteinemias secundarias. En: Farreras-Rozman C, editor. *Medicina interna*. Farreras-Rozman. Madrid: Harcourt, 2000; p. 2174-9.
- Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. Nueva York: McGraw-Hill, 2001; p. 2245-57.
- 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.
- Reverter JL, Sentí M, Rubiés-Prat J, Lucas A, Salinas I, Pizarro E, et al. Lipoprotein composition in the insulin-deficient nonacidotic phase of type I diabetic patients and early evolution after the start of insulin therapy. *Clin Chim Acta* 1993;223:113-20.
- Reverter JL, Sentí M, Rubiés-Prat J, Lucas A, Salinas I, Pizarro E, et al. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. *Diabetes Care* 1994;17:189-94.
- Boemi M, Sirolla C, Fumelli P, James RW. Renal disease as a determinant of increased lipoprotein(a) concentrations in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:2033-6.
- Sibley SD, Hokanson JE, Steffes MW, Purnell JQ, Marcovina SM, Cleary PA, et al. Increased small dense LDL and intermediate-density lipoprotein with albuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1165-70.
- Rubiés-Prat J. Manejo de la dislipemia en el paciente diabético. En: De Oya M, Garcés C, editores. *Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, genética y epidemiología*. Madrid: Ediciones Doyma, 2000; p. 95-106.
- Pérez A, Wäagner AM, Carreras G, Giménez G, Sánchez-Quesada JL, Rigla M, et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus. Effect of glycemic control. *Diabetes Care* 2000;160:2756-62.
- González Santos P, González Alegre T. La diabetes mellitus, una situación de riesgo cardiovascular muy especial. Mecanismos aterogénicos e implicaciones terapéuticas. *Clin Invest Arterioscler* 2001;13(Suppl 1):62-7.
- Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
- American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):74-7.
- Pazos F, Álvarez JJ, Rubiés-Prat J, Varela C, Lasunción MA. Long term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein(a) and other lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:562-6.
- Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 1998;104:546-51.
- Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
- Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260-5.
- Pedro-Botet J, Sentí M, Rubiés-Prat J, Pelegrí A, Romero R. When to treat dyslipidaemia of patients with chronic renal failure on haemodialysis? A need to define specific guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:308-13.
- Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):92-6.
- Rossouw JE. Early risk of cardiovascular events after commencing hormone replacement therapy. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:371-5.
- Grimm RH, Flack JM, Grandits GA, Elmer PJ, Neaton JD, Cutler JA, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996;275:1549-56.
- Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51.
- Golomb BA, Criqui MH. Antihypertensives. Much ado about lipids. *Arch Intern Med* 1999;159:535-7.
- Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and  $\beta$ -blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:551-8.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46 [Erratum 1998;158:573].
- Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216-24.
- Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14(Suppl 3):197-207.
- Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis* 2000;32:111-23.
- Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidaemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:313-9.