

Hiperlipemia familiar combinada. Criterios diagnósticos y terapéuticos

E. Meriño Ibarra, P. Martín Fuentes y F. Civeira Murillo

Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna y Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

La hiperlipemia familiar combinada (HFC) se caracteriza por hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia de transmisión dominante y un elevado riesgo cardiovascular.

Aproximadamente un 10% de las familias en nuestro entorno presenta HFC. Sus bases moleculares se desconocen, pero es una enfermedad genética compleja con interacción con el ambiente, sobre todo con dietas hipercalóricas y obesidad. Recientemente se ha descrito un factor de transcripción (USF1) que podría ser el causante de parte del componente genético de la HFC. No hay ningún marcador genético útil en el diagnóstico de la HFC, que se basa en la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y la elevación de la apolipoproteína B.

El tratamiento de la HFC debe controlar la dislipemia y los factores de riesgo que se hallan asociados a ella, como la hipertensión arterial y la diabetes. En el tratamiento de la dislipemia, una dieta pobre en grasa saturada y lograr el normopeso son los pilares de la intervención. Cuando fallan, las indicaciones farmacológicas deben basarse en la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y no difieren de las indicadas en la población general. Las estatinas son el tratamiento farmacológico de elección, y el fenofibrato o el gemfibrozilo se prescriben en caso de cifras de triglicéridos > 500 mg/dl.

Palabras clave:
Hiperlipemia familiar combinada. Hiperlipemia mixta.
Diagnóstico. Tratamiento.

Correspondencia: Dr. F. Civeira.
Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Avda. Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: civeira@unizar.es

FAMILIAL COMBINED HYPERLIPIDEMIA. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CRITERIA

Familial combined hyperlipidemia (FCH) is characterized by dominantly inherited hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia and elevated cardiovascular risk. Approximately 10% of families in Spain have FCH. Its molecular bases are unknown, but it is a complex genetic disease that interacts with the environment, especially with high calorie diets and obesity. Recently, a transcription factor (USF1) that could be partly responsible for the genetic component of FCH has been described. There is no genetic marker that is useful in the diagnosis of FCH, which is based on hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and apoB elevation.

The treatment of FCH should control dyslipidemia and its associated risk factors such as hypertension and diabetes. The treatment of dyslipidemia is based on a diet low in saturated fat and achieving normal body weight. When these measures fail, pharmacological indications should be based on low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol concentrations and do not differ from those in the general population. The pharmacological treatments of choice are statins and fenofibrate or gemfibrozil when triglyceride levels exceed 500 mg/dl.

Key words:
Combined familial hyperlipidemia. Mixed hyperlipidemia.
Diagnosis. Treatment.

Introducción

La hiperlipemia familiar combinada (HFC) fue descrita por primera vez por Goldstein et al¹ en 1973 como un trastorno hereditario del metabolismo de los lípidos caracterizado por la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos, o de ambas simultáneamente. La des-

cripción inicial surgió al estudiar a las familias de sujetos que habían sobrevivido a un infarto de miocardio y que, en su mayor parte, presentaron en el momento del ingreso una concentración de colesterol y/o triglicéridos superior al percentil 95 de un grupo control¹. Goldstein et al consideraron que la HFC era una enfermedad autosómica dominante con la característica de una baja prevalencia en los menores de 25 años, inferior al 20%, una frecuencia en la población general del 0,3-0,5% y un elevado riesgo coronario, ya que la HFC fue diagnosticada en el 11,3% de los sujetos < 60 años con un infarto agudo de miocardio¹.

Desde su descripción inicial hace más de 30 años, su definición no ha cambiado sustancialmente y en la actualidad es considerada como «un trastorno caracterizado por la elevación de colesterol y/o triglicéridos en los miembros de una misma familia, asociado con un riesgo elevado de enfermedad coronaria prematura y una gran variabilidad en el fenotipo lipídico intraindividual e intrafamiliar»².

Frecuencia de la HFC y riesgo cardiovascular

Establecer la frecuencia real de la HFC es complicado en la actualidad debido a la ausencia de criterios inequívocos para su diagnóstico, como veremos más adelante. El estudio más importante para conocer el impacto de la HFC ha sido el Family Heart Study del NHLBI de Estados Unidos, que se ha publicado recientemente³. En este estudio se analiza la frecuencia de HFC, definida por concentraciones de colesterol total y/o triglicéridos superiores al percentil 90 en, al menos, 2 miembros de la misma familia, en 334 familias escogidas de forma aleatoria y en 293 familias con historia de enfermedad coronaria prematura. El porcentaje de diagnóstico de HFC fue del 10,2 y del 16,7% respectivamente³, lo que indica una frecuencia muy elevada de este fenotipo entre la población y un riesgo coronario no tan alto como el sugerido en la descripción inicial de la HFC.

Diagnóstico genético de la HFC

A pesar de los múltiples esfuerzos de diferentes grupos de trabajo en varias partes del mundo, las bases moleculares de la HFC no se han descubierto. Incluso el modo de herencia es discutido, aunque la mayor parte de autores la consideran como un trastorno hereditario complejo cuya expresión está influída por factores genéticos, metabólicos y ambientales⁴. Los factores genéticos posiblemente son poligénicos, con heterogeneidad genética entre poblaciones y, tal vez, con la presencia de *loci*

modificadores de la expresión de algunos componentes metabólicos asociados a la HFC⁵. Se ha descrito que la variación en el *cluster* génico AI-CIII-AIV-AV se ha relacionado con la concentración de triglicéridos⁶ y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)⁷ y el tamaño de las partículas lipoproteínicas de baja densidad (LDL)⁷; el gen de la lipasa hepática (LIPC) con cHDL⁸; el gen de lipoproteinlipasa con la concentración de triglicéridos⁹, o el gen de la lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT) con el tamaño de las LDL¹⁰.

Sin embargo, la región genética candidata que más consistentemente se ha encontrado asociada con la HFC se encuentra en el cromosoma 1 (1q21-23). Diferentes grupos han estudiado núcleos familiares y han mostrado un ligamiento entre esta región y los diferentes fenotipos asociados a la HFC^{11,12}. Recientemente, el gen localizado en esta región cromosómica que se ha asociado con HFC es el *USF1* (*upstream transcription factor 1*)¹³. *USF1* es un factor de transcripción que reconoce la caja E en la zona promotora de diferentes genes y modifica la activación transcripcional de distintos genes, principalmente relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono, las apolipoproteínas (CIII, AII y E), los genes de la familia ABC1 y la renina, por lo que podrían ser el nexo de unión de la frecuente asociación de diabetes, dislipemia e hipertensión arterial en la población general, y muy especialmente con HFC¹⁴.

A pesar de los prometedores hallazgos de los estudios sobre la genética, todavía no disponemos de ningún marcador suficientemente útil como para otorgarle un valor clínico en la HFC. Por este motivo, los análisis genéticos siguen reservados al campo de la investigación y no pueden ser empleados todavía en el diagnóstico de la HFC.

Diagnóstico bioquímico de la HFC

El diagnóstico clásico de la HFC se ha basado en las concentraciones elevadas de colesterol y/o triglicéridos en sangre. Sin embargo, estos 2 constituyentes lipídicos se han mostrado muy poco sensibles y específicos. En los 2 estudios de seguimiento realizados en familias diagnosticadas de HFC sobre la base de estos 2 constituyentes^{15,16}, hasta una tercera parte de los sujetos cambiaron el diagnóstico de afectado a no afectado, o viceversa, durante el seguimiento, que en un caso fue tan sólo de 5 años¹⁶. Los factores más relacionados con el cambio de estatus de no afectado a afectado fueron: una mayor edad al inicio del seguimiento, ser varón y, muy especialmente, la ganancia de peso. Estos estudios sugieren que debemos encontrar mejor

res marcadores de enfermedad, que debieran buscarse a través del análisis de la patogenia del HFC.

La HFC se caracteriza por un aumento en la producción hepática de partículas ricas en triglicéridos, muy especialmente de partículas VLDL1, con alto contenido en triglicéridos y bajo en apolipoproteína A-1 y apolipoproteína E⁴ y, en ocasiones, asociado con una disminución de su catabolismo. Esto lleva a un aumento del número de partículas LDL pequeñas y densas y, por tanto, a un incremento de la apolipoproteína B (apo B). Por este motivo, desde el punto de vista bioquímico se han propuesto como buenos marcadores de HFC los aumentos de las partículas LDL pequeñas y densas, y de la concentración de apo B y triglicéridos^{4,16,17}. Debido a las dificultades técnicas en la determinación del tamaño de las LDL y a la buena correlación entre el tamaño de LDL y la concentración de triglicéridos, la cuantificación de LDL pequeñas y densas podría obviarse y, por tanto, utilizar la apo B y los triglicéridos como marcadores bioquímicos de la enfermedad. Este criterio ha sido defendido recientemente por un grupo de expertos en nuestro medio¹⁸.

Síndrome metabólico, resistencia a la insulina e HFC

Al igual que en la HFC, la resistencia periférica a la insulina se acompaña de hiperproducción hepática de partículas VLDL1, ricas en triglicéridos, y partículas LDL pequeñas y densas. La hiperinsulinemia induce la producción de este tipo de partículas, frente a las partículas VLDL2, con mayor contenido en colesterol y que en su catabolismo son transformadas en partículas LDL más grandes y menos densas, cuya producción no está regulada por la insulina⁴. En la actualidad, la mayor parte de los componentes del síndrome metabólico asociados con la resistencia a la insulina se relacionan con el aumento del contenido de grasa intraabdominal¹⁹, al igual que en la HFC, donde la hiperlipemia depende en gran medida del grado de obesidad del sujeto y, como se ha señalado anteriormente, el diagnóstico de un sujeto afectado de HFC en el seno de familias a lo largo del tiempo es muy dependiente del aumento de peso^{15,16}.

En realidad, la mayor parte de los sujetos con HFC tienen resistencia periférica a la insulina y, por tanto, la separación entre HFC e insulinoresistencia es muy complicada. Ascaso et al²⁰ fueron los primeros en señalar la elevada frecuencia de resistencia a la insulina en sujetos con HFC afectados de enfermedad cardiovascular y, posteriormente, se ha confirmado que la mayor parte del riesgo car-

diovascular asociado a los sujetos con HFC depende de la presencia de las manifestaciones asociadas con el síndrome metabólico relacionado con la resistencia a la insulina³. También es cierto que la resistencia periférica a la insulina no explica todas las diferencias lipoproteínicas entre sujetos con HFC y controles de igual peso para cualquier nivel de sensibilidad a la insulina²¹. Por tanto, parece evidente que la interacción entre factores genéticos todavía parcialmente conocidos y la resistencia periférica asociada al incremento de la grasa intraabdominal pueden explicar la mayor parte del fenotipo lipídico de los sujetos con HFC.

Diagnóstico de la HFC

Como se ha comentado anteriormente, no hay ningún marcador clínico, genético o bioquímico específico de la HFC, por lo que el diagnóstico lipídico basado en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos propuesto hace más de 30 años sigue siendo el más utilizado en los diferentes estudios. La incorporación más reciente de la apo B parece ofrecer algunas ventajas sobre las determinaciones lipídicas clásicas, muy especialmente para identificar a los sujetos con HFC y mayor riesgo cardiovascular²². Al ser el colesterol, los triglicéridos y la apo B variables continuas, sus concentraciones son muy dependientes de factores exógenos y hay un alto solapamiento entre la población general y los sujetos con HFC; en consecuencia, cualquier punto de corte para el diagnóstico de HFC resulta inexacto.

En la actualidad se dispone de 3 procedimientos principalmente recomendados para el diagnóstico de la HFC, que son:

1. Diagnóstico clásico. Se realiza según el propuesto por Goldstein et al en la descripción inicial de la enfermedad y se basa en la presencia de 2 o más familiares de primer grado en la misma familia con fenotipos IIb o combinaciones de fenotipos IIb con IIa o IV (definiendo el fenotipo IIa por concentraciones de cLDL > percentil 90 y triglicéridos < al percentil 90, el IIb por cLDL [o colesterol total] y triglicéridos > al percentil 90, y el IV por triglicéridos > al percentil 90 con cLDL [o colesterol total] < al percentil 90). La inclusión del colesterol total, en lugar de cLDL, en los fenotipos IIb y IV se basa en la dificultad del cálculo del cLDL en presencia de hipertrigliceridemia. Este diagnóstico clásico es el que todavía se sigue utilizando en la mayor parte de estudios. En la tabla 1 se expone una aplicación práctica basada en este diagnóstico clásico.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de hiperlipemia familiar combinada

Criterios de familia afectada
Dos o más miembros de primer grado afectados de hiperlipemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa), hiperlipemia mixta (fenotipo IIb) o hipertrigliceridemia (fenotipo IV)
Criterios de exclusión
Presencia de xantomas tendinosos en la familia
Concentraciones de cLDL > 300 mg/dl en 2 o más familiares de primer grado que presenten fenotipo IIa (hipercolesterolemia pura)
Criterios diagnósticos de afectados
En adultos, que pertenezcan a familias con hiperlipemia familiar combinada, CT > 240 mg/dl (o cLDL > 160 mg/dl) y/o triglicéridos TG > 200 mg/dl. En < 20 años pertenecientes a dichas familias, CT > 200 mg/dl (o cLDL > 130 mg/dl) y/o TG > 120 mg/dl
Causas secundarias de dislipemia
Criterios de exclusión
IMC > 35
HbA _{1c} > 10% (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia según criterios anteriores)
Hipotiroidismo (TSH > 5 mU/l)
Consumo de alcohol > 40 g/día
Consumo de fármacos (corticoides, antipsicóticos de nueva generación)
Enfermedad hepática, insuficiencia renal, procesos inflamatorios agudos, trasplantes, infecciones en fase aguda, neoplasias y procesos crónicos

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos; IMC: índice de masa corporal.

2. Diagnóstico basado en la concentración de apo B y triglicéridos. Presencia en 2 o más familiares de primer grado con concentraciones de apo B > 1,2 g/l y de triglicéridos > 1,5 mmol/l. Este criterio ha sido propuesto recientemente por un grupo de expertos, entre los que figuran españoles¹⁸.

3. Diagnóstico basado en un normograma que incluye las concentraciones de colesterol, triglicéridos y apo B. Este normograma ha sido propuesto muy recientemente por Veerkamp et al²³, y se basa en el estudio de 32 familias holandesas con HFC definida, seguidas durante 5 años. Este normograma, que asigna un determinado número de puntos de acuerdo con el percentil de colesterol y triglicéridos y la concentración de apo B del sujeto, calcula la probabilidad de que éste se encuentre afectado de HFC, en el seno de una familia que presente un fenotipo lipoproteíntico compatible (fig. 1).

Tratamiento de la hiperlipemia familiar combinada

El tratamiento de los pacientes con HFC debe perseguir los 2 objetivos: *a) «normalizar» el perfil lipídico, y b) controlar otros factores de riesgo con-*

comitantes, con lo cual se logrará reducir el riesgo cardiovascular y evitar o retrasar el desarrollo de enfermedades que pueden acompañar a la HFC, como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad.

Estos objetivos se pueden alcanzar con cambios terapéuticos en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. Al igual que en la población general, el cLDL es la concentración hacia la que se encaminan las medidas terapéuticas en la HFC, de acuerdo con el nivel de riesgo cardiovascular a 10 años propuesto por las ecuaciones del ATP III. En pacientes con triglicéridos elevados (200-499 mg/dl), el colesterol no-HDL se convierte en objetivo terapéutico secundario (con objetivos cuyos valores son 30 mg/dl superiores a la concentración de cLDL). Cuando los triglicéridos son muy elevados (≥ 500 mg/dl), el objetivo terapéutico principal es disminuir sus concentraciones²⁴.

Cambios terapéuticos en los estilos de vida

En principio, los cambios terapéuticos en los estilos de vida en un paciente con HFC no difieren de los recomendados en el ATP III; solamente se debe insistir en evitar el excesivo consumo de alcohol y las dietas ricas en hidratos de carbono. Los cambios recomendados son:

- Evitar el tabaquismo.
- Evitar el consumo excesivo de alcohol. El ATP III recomienda no ingerir más de 2 consumiciones al día (~ 30 g de alcohol) para varones y no más de 1 consumición (~ 15 g de alcohol) para las mujeres (entiéndase por consumición: 150 ml de vino, 1 mediana [330 ml] de cerveza o 44 ml (1 ración) de whisky o equivalentes). Si el paciente presenta hipertrigliceridemia debe evitarse completamente el consumo de alcohol.

- Ejercicio físico y/o reducción de peso: el ejercicio físico y el ajuste de la ingesta calórica permitirán mantener el peso corporal deseable (índice de masa corporal < 25) y evitar el aumento de peso. Para personas sin enfermedad coronaria se recomienda realizar ejercicio físico durante 30 a 45 min, 4-5 días/semana, en períodos cortos de intensidad moderada (60-75% de la capacidad máxima). Para personas con enfermedad cardiovascular establecida se recomienda un incremento de la actividad física en general y la realización de ejercicios físicos bajo supervisión facultativa^{25,26}. El ATP III recomienda de forma general ejercicio moderado para un gasto energético diario de, al menos, 200 kcal²⁴.

- Dieta: se recomienda que del total de calorías de la dieta, menos del 7% corresponda a ácidos

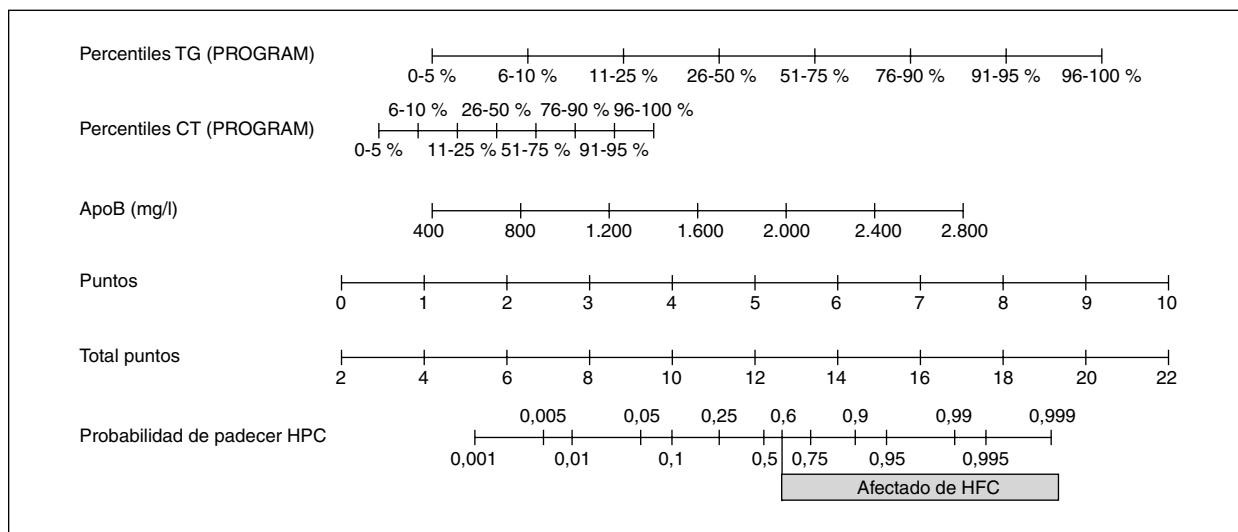


Figura 1. Normograma para calcular la probabilidad de presentar una hiperlipemia familiar combinada. Tomada de Veerkamp et al²³. HFC: hiperlipemia familiar combinada; TG: triglicéridos; CT: colesterol total; Apo B: apolipoproteína B.

grasos saturados. La ingestión de ácidos grasos *trans* debe ser baja y se debe favorecer el consumo de aceite vegetal, margarina blanda y margarina libre de ácidos grasos *trans*. La ingesta de ácidos grasos monoinsaturados puede representar hasta el 20% de las calorías totales; en el caso de los ácidos grasos poliinsaturados, su consumo puede llegar hasta el 10% de las calorías totales. Las calorías provenientes de las grasas en general pueden llegar a constituir un 35% del total de calorías. No deberían consumirse más de 200 mg diarios de colesterol; no más del 50% de la ingesta calórica diaria debería corresponder a hidratos de carbono²⁴.

Otras medidas terapéuticas en la dieta pueden ser el aumento en el consumo de fibra soluble (5-10 g diarios), de alimentos enriquecidos con estanoles/esteroles vegetales a razón de 2-3 g diarios y de proteína de soja. El consumo de ácidos grasos omega-3 depende del tipo de paciente. Según recomendaciones de la American Heart Association, en pacientes sin enfermedad cardiovascular demostrada se recomienda ingerir pescado al menos 2 veces por semana, además de incluir aceites y alimentos ricos en ácido α -linolénico, como las nueces; los pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada deben consumir 1 gramo de ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosahexaenoico (DHA) por día, preferiblemente en forma de aceite de pescado, y los pacientes que necesitan reducción de triglicéridos pueden consumir hasta 2-4 g de EPA + DHA diarios²⁷.

Tratamiento farmacológico

Habitualmente se plantea que el tratamiento farmacológico de la HFC depende del fenotipo dislipídico del paciente; sin embargo, si tenemos en cuenta las definiciones actuales de HFC, en las cuales la hipertrigliceridemia y la hiperapo B son fundamentales^{18,23}, es mejor clasificar las opciones terapéuticas farmacológicas según las concentraciones de triglicéridos, como se describe a continuación.

Pacientes con triglicéridos < 200 mg/dl

En estos casos, el objetivo primario es la «normalización» de las concentraciones de cLDL según el cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años propuesto por el ATP III. En consecuencia, el fármaco de elección debe ser los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), que han demostrado ser efectivos para reducir las concentraciones de cLDL y el riesgo cardiovascular. En pacientes con HFC que presentan bajos valores del ligando Fas (CD95L), medido a través de su forma soluble, las estatinas han demostrado tener un efecto ateroprotector al normalizar las concentraciones de este ligando, que es capaz de inducir apoptosis en las células mononucleares que intentan invadir la pared vascular²⁸. Con las estatinas se logra un efecto hipotrigliceridemiante que es variable dependiendo de la estatina y la dosis utilizada; por ejemplo, con el uso de la atorvastatina se logra una reducción de los triglicéridos de un 20-30%^{29,30}.

Pacientes con triglicéridos de 200-499 mg/dl

El objetivo primario en estos pacientes es reducir las concentraciones de cLDL según el cálculo de riesgo cardiovascular a 10 años propuesto por el ATP III, y la reducción del colesterol no-HDL se convierte en objetivo secundario del tratamiento. Para el tratamiento se dispone, en primer lugar, de las estatinas, que no sólo reducen la concentración de cLDL sino que también son efectivas para reducir el colesterol no-HDL y, en pacientes con HFC, se ha demostrado que reducen la marginación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, paso previo para la migración de estas lipoproteínas por la pared vascular y su retención subendotelial³¹. Si con la dosis inicial de estatinas no se logran los objetivos terapéuticos propuestos, puede incrementarse la dosis, añadirse EPA + DHA en dosis de 2-4 g, con lo cual se pueden reducir los triglicéridos en un 30%³², y también puede añadirse el ácido nicotínico, no disponible en España, con el cual se obtiene una reducción de alrededor del 40% de las concentraciones de triglicéridos y un aumento concomitante del cHDL del 20-30%³³. Los fibratos (derivados del ácido fíbrico) son otros fármacos disponibles que pueden añadirse a las estatinas, excepto en el caso del gemfibrozilo por su interacción con éstas. La combinación de fibratos y estatinas lograría una disminución de los triglicéridos del 40-60% y un aumento del cHDL del 15-25%. En pacientes con hiperlipemia combinada los fibratos (gemfibrozilo y fenofibrato) han demostrado disminuir las concentraciones de partículas similares a los remanentes (*remnant like particles [RLP]*), tanto en ayuno como en estado posprandial³⁴. Finalmente, la ezetimiba, un fármaco de reciente introducción, ha mostrado gran eficacia para reducir las concentraciones de cLDL, triglicéridos plasmáticos y colesterol no-HDL y para incrementar las de cHDL en combinación con las estatinas, logrando un cambio adicional de un -14, -7, -13 y 3%, respectivamente, al compararlo con la intervención con simvastatina en monoterapia. Por tanto, esta combinación (ezetimiba + estatina) constituye otra opción terapéutica realista^{35,36}.

Pacientes con triglicéridos ≥ 500 mg/dl

En estos casos, el objetivo primario es reducir los valores de triglicéridos para evitar una pancreatitis aguda. Las medidas no farmacológicas son muy importantes y destacan la eliminación del consumo de alcohol y la interrupción de fármacos que eleven los triglicéridos; cuando las concentraciones de triglicéridos superan los 1.000 mg/dl

debe iniciarse una dieta muy baja en grasas que aporten menos del 15% de las calorías totales²⁴.

Los fibratos son los fármacos más recomendados teniendo en cuenta que reducen significativamente los valores de triglicéridos; por ejemplo, 1.200 mg diarios de gemfibrozilo logran una reducción de los triglicéridos séricos de hasta un 75%³⁷. Otras opciones farmacológicas son los ácidos grasos omega-3 (EPA + DHA) en las dosis previamente recomendadas y el ácido nicotínico en dosis > 2 g diarios²⁴.

Los pacientes con HFC pueden presentar concentraciones de cHDL disminuidas, pero los cambios terapéuticos del estilo de vida y las medidas farmacológicas anteriormente citadas contribuirán al incremento del cHDL³⁸.

Bibliografía

- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest.* 1973;52:1544-68.
- Gaddi A, Galetti C, Pauciullo P, Arca M. Familial combined hyperlipoproteinemia: experts panel position on diagnostic criteria for clinical practice. Committee of experts of the Atherosclerosis and Dysmetabolic Disorders Study Group. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999;9:304-11.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation.* 2003;108:519-23.
- Georgieva AM, Van Greevenbroek MM, Krauss RM, Brouwers MC, Vermeulen VM, Robertus-Teunissen MG, et al. Subclasses of low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein in familial combined hyperlipidemia: relationship to multiple lipoprotein phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:744-9.
- Aouizerat BE, Allayee H, Bodnar J, Krass KL, Peltonen L, De Bruin TW, et al. Novel genes for familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:113-22.
- Ribalta J, Figuera L, Fernández-Ballart J, Vilella E, Castro Cabezas M, Masana L, et al. Newly identified apolipoprotein AV gene predisposes to high plasma triglycerides in familial combined hyperlipidemia. *Clin Chem.* 2002;48:1597-600.
- Mar R, Pajukanta P, Allayee H, Groenendijk M, Dallinga-Thie G, Krauss RM, et al. Association of the Apolipoprotein AI/CIII/AIV/AV gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia. *Circ Res.* 2004;94:993-9.
- Allayee H, Domínguez KM, Aouizerat BE, Krauss RM, Rotter JI, Lu J, et al. Contribution of the hepatic lipase gene to the atherogenic lipoprotein phenotype in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res.* 2000;41:245-52.
- Hoffer MJ, Bredie SJ, Snieder H, Reymer PW, Demacker PN, Haavik LM, et al. Gender-related association between the -93T->G/D9N haplotype of the lipoprotein lipase gene and elevated lipid levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 1998;138:91-9.
- Aouizerat BE, Allayee H, Cantor RM, Dallinga-Thie GM, Lanning CD, De Bruin TW, et al. Linkage of a candidate gene locus to familial combined hyperlipidemia: lecithin: cholesterol acyltransferase on 16q. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2730-6.
- Pajukanta P, Nuutilo I, Terwilliger JD, Porkka KV, Ylitalo K, Pihlajamaki J, et al. Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nat Genet.* 1998;18:369-73.

12. Coon H, Myers RH, Borecki IB, Arnett DK, Hunt SC, Province MA, et al. Replication of linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q with additional heterogeneous effect of apolipoprotein A-I/C-III/A-IV locus. The NHLBI Family Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2275-80.
13. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusis AJ, Gentile M, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet.* 2004;36:371-6.
14. Putt W, Palmen J, Nicaud V, Tregouet DA, Tahri-Daizadeh N, Flavell DM, et al. EARSII group. Variation in USF1 shows haplotype effects, gene: gene and gene: environment associations with glucose and lipid parameters in the European Atherosclerosis Research Study II. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1587-97.
15. McNeely MJ, Edwards KL, Marcovina SM, Brunzell JD, Motulsky AG, Austin MA. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study. *Atherosclerosis.* 2001;159:471-81.
16. Veerkamp MJ, De Graaf J, Bredie SJ, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:274-82.
17. Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, Austin MA, Motulsky AG, Brunzell JD. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1289-94.
18. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, Carmena R, De Bruin TW, De Graaf J, et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia: third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:71-3.
19. Eckel RH. Familial combined hyperlipidemia and insulin resistance: distant relatives linked by intra-abdominal fat? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:469-70.
20. Ascaso JF, Lorente R, Merchante A, Real JT, Priego A, Carmena R. Insulin resistance in patients with familial combined hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997;80:1484-7.
21. Purnell JQ, Kahn SE, Schwartz RS, Brunzell JD. Relationship of insulin sensitivity and ApoB levels to intra-abdominal fat in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:567-72.
22. Lamarche B, Despres JP, Moosjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol.* 1995;75:1189-95.
23. Veerkamp MJ, De Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation.* 2004;109:2980-5.
24. 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). Final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
25. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Executive summary. *Atherosclerosis.* 2004;173:381-91.
26. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. A statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* 2003;107:3109-16.
27. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2002;106:2747-57.
28. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Sol JM, Díaz C, Hernández G, Egido J. Decreased circulating fas ligand in patients with familial combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis. Normalization by atorvastatin. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1188-94.
29. Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10 mg) with simvastatin (10 mg) at six weeks. ASSET investigators. *Am J Cardiol.* 2001;87:554-9.
30. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demitriadis DS, Pehlivaniidis AN, Kontopoulos AG. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidemia. *J Cardiovasc Risk.* 2002;9:33-9.
31. Verseyden C, Meijssen S, Castro Cabezas M. Effects of atorvastatin on fasting plasma and marginated apolipoproteins B-48 and B-100 in large, triglyceride-rich lipoproteins in familial combined hyperlipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5021-9.
32. Connor WE. Fish oil in hypertriglyceridemia: safety and recommendations. *Lipids.* 1999;34 Suppl:S271.
33. Martin-Jadraque R, Tato F, Mostaza JM, Vega GL, Grundy SM. Effectiveness of low-dose crystalline nicotinic acid in men with low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Arch Intern Med.* 1996;156:1081-8.
34. Ooi TC, Cousins M, Ooi DS, Nakajima K, Edwards AL. Effect of fibrates on postprandial remnant-like particles in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2004;172:375-82.
35. Davidson M, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka L, LeBeaut A, et al, for the Ezetimibe Study Group. Ezetimibe co-administered with simvastatin in 668 patient with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2125-34.
36. Xydakis AM, Ballantyne CM. Combination therapy for combined dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2002;90:K21-9.
37. Leaf DA, Connor WE, Illingworth DR, Bacon SP, Sexton G. The hypolipidemic effects of gemfibrozil in type V hyperlipidemia. A double-blind, crossover study. *JAMA.* 1989;262:3154-60.
38. Sacks FM, for the Expert Group on HDL Cholesterol. The role of high-density lipoprotein (HDL) Cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: Expert Group Recommendations. *Am J Cardiol.* 2002;90:139-43.