



Artículo de revisión

Generalidades del metabolismo de los lípidos y del manejo de la hipercolesterolemia

Overview of lipid metabolism and of the management of hypercholesterolemia

Diana Carolina Concha MD^a
Andrés Felipe Coy MD^a
Carlos Reverend MD^b
William Rojas MD^c

^a Endocrinología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^c Servicio de Endocrinología, Hospital de San José, Fundación Universitaria Ciencias de La Salud, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los lípidos hacen parte fundamental de la biología humana y son precursores de la síntesis de hormonas esteroideas y derivados eicosanoides. Los requerimientos de lípidos son satisfechos a través de la vía endógena que consiste en la formación de lípidos a nivel celular y la exógena la cual se da con la ingesta y absorción de grasas provenientes de la dieta. El conocimiento de estas vías es importante ya que es el punto de partida para un abordaje terapéutico adecuado y oportuno, pero a pesar de la facilidad de las metodologías de laboratorio para su cuantificación y diagnóstico, la hipercolesterolemia familiar sigue siendo subdiagnosticada. **Discusión:** para los clínicos es importante pues es una de las causas de eventos cardiovasculares prematuros. La presentación heterocigota tiene una prevalencia aproximada de 1/500 personas. En su mayoría son secundarias a la incapacidad en la actividad de los receptores LDL para el procesamiento del colesterol. Este compromiso de receptores está dado por múltiples mutaciones. **Conclusión:** las manifestaciones clínicas están relacionadas

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 5 de 2020
Fecha aceptado: julio 26 de 2021

Autor para correspondencia:
Dra. Diana Concha
conchadiana@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1015

con niveles de LDL elevados (mayores de 190 mg/dL) y colesterol total mayor de 300 mg/dL presentes desde el nacimiento. Las estatinas son la primera línea de tratamiento, pero pueden resultar insuficientes requiriendo tratamientos adicionales con ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares e inhibidores de la PCSK9.

Palabras clave: metabolismo lipídico, lipoproteínas, LDL, VLDL, quilomicrones, triglicéridos, hipercolesterolemia familiar, tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: lipids are an important part of human biology and are precursors for the synthesis of steroid hormones and eicosanoid derivatives. Lipid requirements are satisfied through an endogenous pathway which consists of intracellular synthesis of lipids, and the intake and absorption of fats from food which constitutes the exogenous pathway. Being aware of these pathways is important for it is the starting point for achieving an adequate and timely therapeutic approach, but despite the availability of laboratory methodologies for their quantification and diagnosis, familial hypercholesterolemia (FH) remains underdiagnosed. *Discussion:* clinicians need to be aware of this important disorder for it is a major cause of premature cardiovascular events. Heterozygous FH has a prevalence of approximately 1/500 persons. Most FHs are secondary to impaired LDL receptor function, resulting from the presence of multiple mutations, which affects cholesterol processing. *Conclusion:* clinical manifestations are associated with increased LDL levels (greater than 190 mg/dL) and total cholesterol levels greater than 300 mg/dL present from birth. Statins are the first line drugs, but may not be sufficient, requiring add on therapies such as ezetimibe, bile acid sequestrants and PCSK9 inhibitors.

Key words: lipid metabolism, lipoproteins, LDL, VLDL, chylomicrons, triglycerides, family hypercholesterolemia, treatment for family hypercholesterolemia.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Fisiología de lipoproteínas

Los lípidos hacen parte fundamental de la biología del cuerpo humano. El plasma humano comprende ácidos nucleicos, aminoácidos (principalmente en forma de proteínas), carbohidratos (en forma de monosacáridos y disacáridos) y lípidos mayoritariamente.¹ Estos son componentes de la membrana celular, energía almacenada como triacilglicéridos o triglicéridos en tejido adiposo, células musculares, hepáticas y además participan como precursores para la síntesis de hormonas esteroideas y derivados eicosanoides. Los requerimientos de lípidos corporales pueden ser satisfechos por dos vías, endógena y exógena. La vía endógena consiste en la formación o síntesis de lípidos a nivel celular (**figura 1**) y la vía exógena se da con la ingesta y absorción de grasas provenientes de la dieta (**figura 2**).²

Las grasas (triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles) provenientes de la dieta son empaquetadas en forma de quilomicrones en el intestino; en el hígado, los remanentes de todas las lipoproteínas son reciclados, reempaquetados y adicionados con la síntesis endógena de grasas. En ambos casos se ofertan a los tejidos periféricos a través de la sangre y se dirigen a los sitios de

almacenamiento, uso anatómico fisiológico y de oxidación según sea el caso.² Cerca de 40% de las calorías consumidas en una dieta occidental provienen de las grasas. De estas grasas, hasta 90% son triacilglicéridos que deben ser emulsificados y solubilizados a nivel duodenal para su absorción.

La emulsificación consiste en la interacción de los componentes de la bilis proveniente de la vesícula biliar y los elementos grasos del quimo liberado por el vaciamiento gástrico, interacción que genera un aumento de la superficie de exposición. Las sales biliares más conocidas son el ácido fólico y el quenodesoxicólico producidos a nivel hepático bajo una regulación de la enzima 7 alfa hidroxilasa. Estas sales aumentan la solubilidad de las grasas formando estructuras conocidas como micelas, para favorecer la digestión a nivel del lumen intestinal en la vecindad de los enterocitos. El fraccionamiento o digestión de las grasas se lleva a cabo por lipasas, en especial la pancreática, para generar ácidos grasos y glicerol. Esta lipasa actúa removiendo un ácido graso de la posición 1 inicialmente y después de la posición 3 con el resultante 2,3-diacilglicerol y por último, 2-monocilglicerol y dos ácidos grasos.^{2,3}

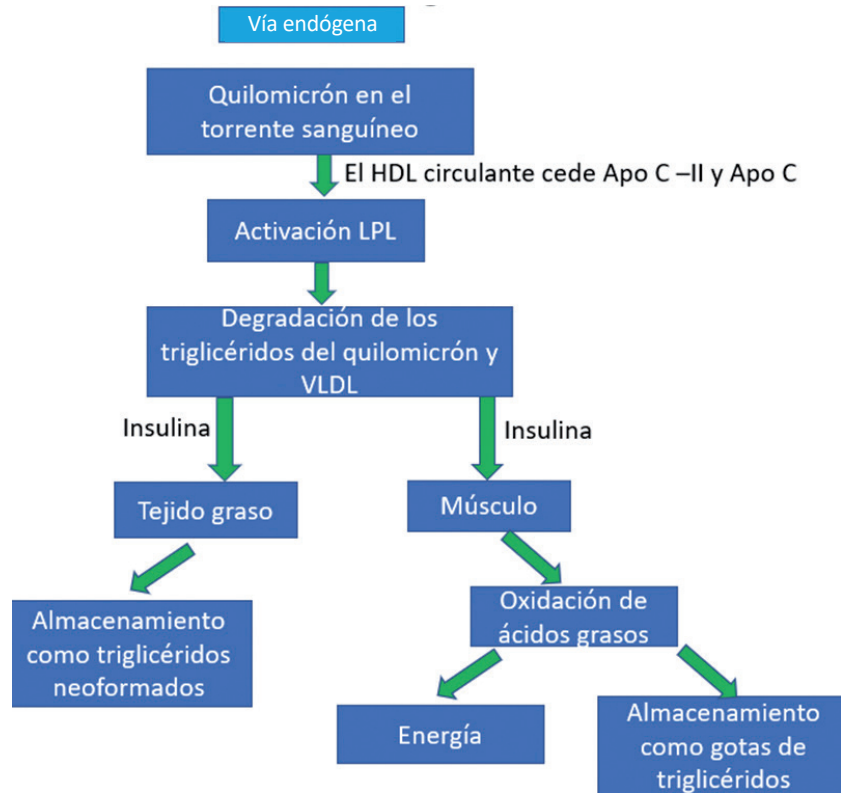


Figura 1. Vía endógena. Fuente: los autores.

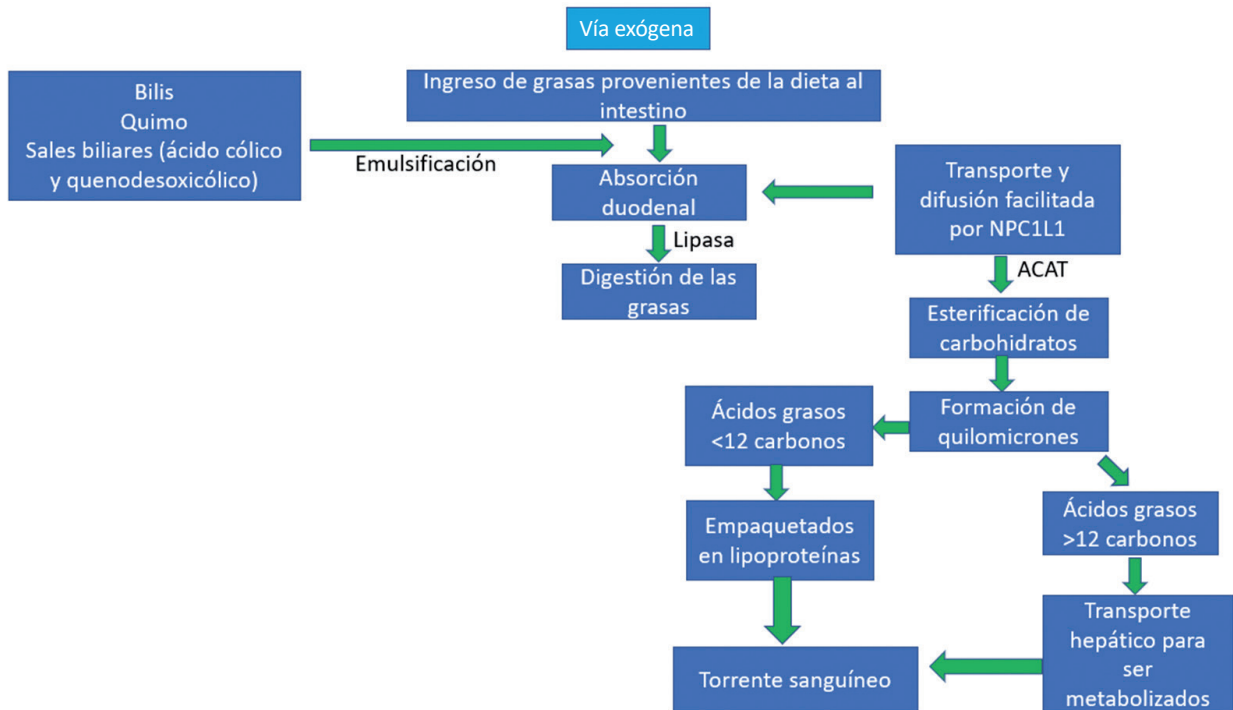


Figura 2. Vía exógena. Fuente: los autores.

La absorción de los ácidos grasos, el colesterol y el glicerol ocurre mediante difusión facilitada. Se ha descrito la proteína Niemann Pick C1-like 1 (NPC1L1) como capaz de transportar colesterol en el enterocito y allí la enzima acil-Coa (colesterol aciltransferasa ACAT) permite la esterificación del colesterol lo cual es de gran importancia para la formación de quilomicrones. El colesterol no esterificado es expulsado a la luz intestinal a través de la *ATP binding cassette (ABC) G5/G8*. De acuerdo con la longitud de la cadena de carbonos se decide el siguiente paso de estos lípidos. Los ácidos grasos menores de 12 carbonos y el glicerol libre se absorben y se transportan al hígado para ser metabolizados. Aquellos ácidos grasos con cadenas más largas de 12 carbonos son tomados por el enterocito para ser empaquetados en la primera lipoproteína conocida como quilomicrón.^{2,3}

La membrana celular está compuesta por fosfolípidos, que según el tipo que se consume en la dieta se han descrito membranas celulares con mayor o menor fluidez. Ante los ácidos grasos poliinsaturados la membrana celular adquiere mayor fluidez y en el caso opuesto se encuentran el colesterol libre o ácidos grasos saturados, los cuales tienen un efecto de disminución de la fluidez de las membranas.² Además la dieta tiene relación con el tamaño de los quilomicrones, en el caso de una alta en grasas los quilomicrones serán de gran tamaño para transportar una mayor cantidad de triglicéridos, los quilomicrones desaparecen del plasma después de un periodo de ayuno de 12 a 14 horas, por lo que los triglicéridos de los quilomicrones circulan en el plasma menos de 10 minutos y el tiempo de sus remanentes es todavía menor.⁴

Las lipoproteínas son complejos esféricos que contienen un centro hidrofóbico compuesto por triglicéridos y ésteres de colesterol, el cual está cubierto por una capa hidrofílica constituida por fosfolípidos, colesterol libre y unas proteínas conocidas como apoproteínas (Apo). Su función es el transporte de lípidos exógenos o endógenos a sitios de síntesis o utilización, debido a su insolubilidad en el plasma sanguíneo. Se clasifican por la densidad de la molécula en quilomicrones, VLDL (*very low density lipoprotein*), IDL (*intermediate density lipoprotein*) y HDL (*high density lipoprotein*). Son los quilomicrones y VLDL las moléculas que contienen una mayor proporción de triglicéridos. De esta manera las LDL y HDL contienen una mayor proporción de colesterol.^{1,3,4} A su vez las menos densas tienen un radio mayor y las más densas uno menor. La densidad, aunque es relevante en el laboratorio clínico no lo es dentro del organismo, pues en esta última situación la constitución de las lipoproteínas y el tipo de apoproteínas es lo importante, así como su capacidad de atravesar o no la barrera endotelial.^{2,4,5}

El enterocito tiene la capacidad de sintetizar la Apo B48 que es similar a la Apo B100 que se produce en el hígado, aunque de menor tamaño debido a que es producto de la división (*splicing*) alternativa del mRNA. La absorción de lípidos de origen dietario se efectúa en el duodeno, los triacilglicéridos

y ésteres de colesterol ingresan al enterocito mediante transportadores. Estos triglicéridos son empaquetados junto con la apoproteína B48 por la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP). Posterior a esto ocurre una glicosilación de la apoproteína y sale el quilomicrón con su respectiva Apo B48 del enterocito por exocitosis. Allí sale a los capilares linfáticos mesentéricos donde realiza su viaje para llegar por último al torrente sanguíneo a través del conducto torácico y su desembocadura en el confluente yúgulo subclavio izquierdo.^{2,4}

Cuando el quilomicrón se encuentra en el torrente sanguíneo las HDL circulantes le ceden dos nuevas apoproteínas conocidas como Apo C-II y Apo E. La primera es un cofactor que activa la lipoproteína lipasa (LPL), enzima extracelular producida por células musculares y adipocitos que se secreta y finalmente se encuentra adherida al endotelio vascular de estos tejidos. La LPL como su nombre lo dice, produce degradación de los triglicéridos del quilomicrón y la VLDL. En el tejido muscular los ácidos grasos producidos por la acción de la LPL serán oxidados para obtener energía y se almacenan como gotas de triglicéridos neoformados intersarcomerales, mientras en el tejido graso lo hacen en forma de triglicéridos neoformados. El proceso de expresión de la LPL y el almacenamiento de triglicéridos en el músculo y el tejido adiposo se favorece por la acción de la insulina. Cabe resaltar que este proceso de obtener Apo C-II a partir de las HDL lo comparte el quilomicrón con las VLDL, que se describe como el análogo del quilomicrón pero del transporte de triglicéridos de origen endógeno. La única diferencia radica en que el VLDL es de menor tamaño que el quilomicrón y la nomenclatura de su principal apoproteína. Una vez el quilomicrón ha sido depletado de triacilglicéridos, se convierte en remanente de quilomicrón, compuesto por menor cantidad de triacilglicérol y persiste con el colesterol. Es acá donde el remanente de quilomicrón devuelve la Apo C-II a la HDL y recibe ésteres de colesterol provenientes de las HDL y le entrega a las HDL parte de sus triglicéridos. Por último, el remanente de quilomicrón se une a receptores en la superficie de los hepatocitos conocidos como LRP (*LDL receptor related protein*) que reconoce la Apo E en la superficie de los remanentes y es el destino final del quilomicrón.^{2,3}

La siguiente lipoproteína es VLDL que es el análogo de un quilomicrón. Se encuentra compuesta por un alto contenido de triglicéridos producidos de manera endógena. Las VLDL tienen un menor tamaño en comparación con los quilomicrones. El primer paso en la conformación de la VLDL se da con la formación de la ApoB100 y lo que puede salir esta VLDL formada a nivel extracelular. Nuevamente la MTP se requiere para la adición de lípidos a la ApoB100, pero existen otras vías que no son dependientes de MTP. También posee la Apo C-II y Apo E cedidas por el HDL y lleva los triglicéridos a tejidos en especial el adiposo y el muscular para su uso mediante la LPL (con el mismo destino de sus triglicéridos como se describió con los quilomicrones) convirtiéndose en remanentes de VLDL, conocida con el

nombre de IDL. El último paso consiste en la llegada al hígado guiado por la Apo E e interactuar con el receptor de LDL. Esta IDL finalmente pierde gran cantidad de sus triglicéridos al ser hidrolizada por la lipasa hepática y pierde su Apo E, convirtiéndose en LDL. La lipasa hepática está encargada de hidrolizar triglicéridos y fosfolípidos en IDL y LDL. El colesterol en el hígado proviene de remanentes de quilomicrones y de VLDL, ácidos grasos de tejido adiposo y, por último, lipogénesis endógena.²⁻⁶

La LDL consiste en partículas de diferente tamaño y densidad que tiene la función de transportar colesterol del hígado hacia los tejidos periféricos. Como se describió, la apoproteína característica de las LDL es la ApoB100. La LDL tiene la posibilidad de interactuar con el receptor de LDL y la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP) que se encargan de retirarlas de la circulación. 60% tiene destino hepático y el 40% restante de LDL se internaliza en células periféricas por endocitosis. Esta captación del 40% a nivel periférico corresponde a gónadas, glándula suprarrenal y macrófagos donde se asocia con aterosclerosis. Este LDL oxidado y glicado es tomado por macrófagos en la pared arterial por la vía de transportadores de desecho (*scavenger*) con la producción de células espumosas. El nivel de receptores de LDL en el hígado está regulado de manera indirecta por el contenido de colesterol en el hepatocito. Cabe resaltar que la célula tiene la capacidad de sintetizar colesterol suficiente para sus requerimientos metabólicos en casos de ausencia de LDL. Por último, es importante recordar que el receptor de LDL tiene la capacidad de reconocer APO B100 y Apo E.^{2-5,7,8}

El transporte reverso del colesterol, o sea entre tejidos periférico e hígado, está mediado por las HDL. La proteína primordial es ApoAI la cual tiene síntesis a nivel intestinal y hepática. Varias ApoAI pueden formar parte de las HDL. Esta ApoAI se encuentra como una proteína libre de lípidos y tiene que interactuar con varias proteínas para madurar y conformar la conocida HDL. Una de estas moléculas con las que interactúa la ApoAI es la proteína adenosina trifosfato binding cassette (ABCA1) la cual se encuentra a nivel de enterocitos, hepatocitos, macrófagos y tejido periférico. Mediante la interacción con ABCA1 las partículas de ApoAI obtienen colesterol y fosfolípidos. Después, puede interactuar con ABCG1, el cual media transporte de colesterol a HDL que ya tiene un componente de colesterol. La tercera y última molécula que puede interactuar con HDL que ya tiene un componente de colesterol son los receptores de desechos (*scavenger*) (SR-BI) localizados especialmente en hígado, glándula adrenal y ovario. Son receptores de membrana que tienen como rol fundamental captar los ésteres de colesterol provenientes de las HDL y facilitar la salida de colesterol de tejidos periféricos, como son los macrófagos, con destino hepático. Cuando se da la interacción de HDL y SR-BI a nivel hepático no hay internalización de la HDL, lo que permite que siga en circulación y vuelva a iniciar su captación de colesterol.^{2,4}

La HDL tiene en su centro ésteres de colesterol. El colesterol que sale de células periféricas y es captado por las HDL es libre y se localiza en la superficie. Para poder generar HDL con un centro de ésteres de colesterol, se debe encontrar en la superficie y se esterifica mediante la enzima *lecitin colesterol acil transferase*. Estos ésteres de colesterol en el centro de las HDL se pueden donar a partículas que contengan ApoB a cambio de triglicéridos provenientes de quilomicrones y VLDL. Esta vía se conoce como transporte reverso de colesterol indirecto y está mediado por la *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). Esta enzima se secreta por hígado y tejido adiposo y se encuentra asociada con HDL.^{2-4,9,10}

Hasta aquí se ha hecho un resumen corto de la dinámica fisiológica de las lipoproteínas en donde se busca exponer un conocimiento general, dado que existen muchos más receptores y en especial muchas más apoproteínas que tienen papeles secundarios a los descritos.

Componente genético de la hipercolesterolemia familiar

En la actualidad la hipercolesterolemia familiar se encuentra subdiagnosticada, con una prevalencia de 1/250 sin embargo para los clínicos es importante conocer dicha patología, pues es una de las responsables de los eventos cardiovasculares prematuros. Desde el punto de vista epidemiológico la presentación heterocigota tiene una prevalencia de alrededor de 1/500 personas, sin embargo esta se encuentra en ascenso. La presentación homocigota es rara con una prevalencia de 1/300,000 personas; debe garantizarse un óptimo tratamiento con miras a lograr la reducción del riesgo cardiovascular. Se han identificado múltiples locus y variantes poligénicas que están en relación con la dislipidemia familiar, aun así, las pruebas genéticas no siempre dan un diagnóstico que apoye al clínico en el direccionamiento terapéutico y en la prevención primaria cardiovascular en otros integrantes de la familia. En cuanto al diagnóstico de esta patología debe tenerse en cuenta su presentación clínica. Siempre debe considerarse en pacientes con manifestaciones como historia familiar de dislipidemia, enfermedad cardiovascular a edades tempranas y la presencia de una variante patogénica en los estudios genéticos. Una vez se obtenga un diagnóstico presuntivo, no debe retrasarse el tratamiento médico.^{9,11-13}

Fisiopatología de la hipercolesterolemia familiar

Cursa con niveles excesivos de colesterol LDL, lo que lleva a una aterosclerosis temprana. Estos valores anormalmente altos de LDL tienen impacto en la respuesta arterial a estímulos vasodilatadores y promueven la inflamación vascular al ser fagocitados por macrófagos cuando se encuentran oxidadas y glicadas. Una vez dentro del macrófago, este se convierte en célula espumosa desencadenando el proceso inflamatorio descrito que involucra desdiferenciación del músculo liso a fibroblastos e instauración de respuesta fibrótica, formando placas ateroscleróticas en las arterias.^{11,12}

La mayoría de las hipercolesterolemias familiares son

secundarias a la alteración en la actividad de los receptores LDL para el procesamiento del colesterol. Este compromiso de los receptores está dado por múltiples mutaciones las cuales mencionaremos a continuación (**tabla 1**). Las mutaciones más comunes estarían en los genes APOB (Apo B100/48), APOE (ApoE), LDLR (receptor para LDL), PCSK9 (proteína convertasa subtilisina kexina 9) y STAP1 (miembro 1 de la familia de proteínas adaptadoras a la transducción de señal) LDLRAP1 (proteína asociada

al receptor de LDL 1/hipercolesterolemia autosómica recesiva).¹² Las mutaciones pueden estar presentes en uno (heterocigota), los dos alelos (homocigota) o heterocigoto compuesto. Cuando el compromiso es de los dos alelos, la severidad de las manifestaciones clínicas es mayor.¹⁰ Se conocen más de 1700 diferentes mutaciones del receptor de LDL (LDLR) entre las que se incluyen sustituciones de exones, rearrreglos y variantes promotoras y de intrones.¹⁴

Tabla 1. Mutaciones asociadas con hipercolesterolemias monogénicas

Gen	Patrón de Herencia	Tipo de mutación
Mutaciones mayores		
LDLR	Autosómica dominante	Empalme, cambio del marco de lectura, sin sentido, contrasentido
APOB	Autosómica dominante	Empalme, cambio del marco de lectura, sin sentido, contrasentido
PCSK9	Autosómica dominante	Cambio del marco de lectura, contrasentido
LDLRAP1	Autosómica recesiva	Cambio del marco de lectura, sin sentido, contrasentido
Mutaciones menores		
APOE	Autosómica dominante	Contrasentido
STAP1	Autosómica dominante	Contrasentido
LIPA	Autosómica recesiva	Cambio del marco de lectura
ABCG5	Autosómica recesiva	Sin sentido
ABCG8	Autosómica recesiva	Desconocida

Modificada de: Berberich, A.J., Hegele, R.A. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(1):9-20. doi: 10.1038/s41569-018-0052-6.

Mutaciones en el gen del receptor de LDL

Comprometen la endocitosis del LDL mediada por el receptor. Existen seis tipos de mutaciones relacionadas con el compromiso del receptor: ausencia de la síntesis del receptor, incapacidad del receptor para liberarse del retículo endoplasmático, anomalía en las uniones receptor-ApoB100, defectos en la internalización del receptor, defectos en el reciclaje del receptor e incapacidad para la iniciación del proceso de la señalización.^{8,12,15}

Mutaciones en los genes: APOB, PCSK9, LDLRAP1 STAP1

Mutaciones en la región codificante del APOB. La Apo B es un componente de los quilomicrones (Apo B48), las VLDL, IDL y LDL (Apo B100). Este gen está ubicado en el brazo corto del cromosoma 2, codifica para 29 exones cuya edición diferencial produce las isoformas ApoB48 y Apo B100. Las mutaciones que cambian el aminoácido 3500 y/o 3567 son las más frecuentes y disminuyen la capacidad de unirse al receptor (LDLR), aumentando las LDL circulantes y su acumulación en la íntima de los vasos.^{11,12,15}

El gen para la PCSK9 está localizado en el brazo corto del cromosoma 1. Las mutaciones que optimizan el efecto de la PCSK9 están relacionadas con la internalización celular de

los receptores de LDL, favoreciendo así la dislipoproteinemia a expensas del aumento del colesterol LDL. Esta es una característica autosómica dominante. Por otro lado, hay una recaptura de los receptores en pacientes con mutaciones relacionadas con la disminución de la función de PCSK9, favoreciendo así la disminución las cifras de LDL circulante.¹²

El gen STAP1 está ubicado en el brazo largo del cromosoma 4, se encarga de codificar una proteína asociada con mecanismos de transducción de señales, por ello también es conocida como STAP1/BRDG1 (proteína 1 de señalización cadena abajo del receptor de célula B). Esta proteína es regulada por kinasas de la familia TEC y parece estar ligada a la regulación de la homeostasis del colesterol, ya que mutaciones en este gen se asocian con hipercolesterolemia familiar tipo 4, de herencia autosómica dominante.¹⁶

El gen LDLRAP1 está ubicado en el brazo corto del cromosoma 1, es el encargado de codificar la proteína adaptadora 1 del receptor de LDL, una proteína asociada con la endocitosis del LDL mediada por su receptor. Las mutaciones de LDLRAP1 son raras. Estas se encuentran relacionadas con disminución en la expresión de receptores de LDL y el favorecimiento de la hipercolesterolemia¹ (**tabla 1**).^{11,15}

Manifestaciones clínicas

Están relacionadas con niveles de LDL elevados (mayores a 190 mg/dL), colesterol total mayor a 300 mg/dL. Esta dislipidemia se documenta desde el momento del nacimiento.⁴ Además, los pacientes presentan enfermedad coronaria a edades tempranas por lo general entre 30 y 50 años, al igual que presencia de xantomas y/o arcos corneales.¹²

Tamización de la hipercolesterolemia familiar

Hoy en día existe un importante debate sobre cómo hacer el tamizaje de la hipercolesterolemia familiar. Se han propuesto valoraciones universales donde se evalúen los valores lipídicos y se realicen las pruebas genéticas en adultos, adolescentes y niños que cumplan los criterios clínicos para sospechar la enfermedad. Esta intervención

sería costo efectiva, pues en caso del diagnóstico se lograría una intervención oportuna evitando los desenlaces cardiovasculares, disminuyendo así la morbimortalidad. Todos los familiares en primer grado de pacientes con hipercolesterolemia familiar deben evaluarse.¹⁰

Diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar

Hoy en día existen dos escalas que hacen más fácil el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar, denominadas: criterios de Simón Broome (SBR) y criterios del Dutch lipid network DLCN (**tabla 2**). Además, hay escalas creadas por la AHA y grupos canadienses.^{10,12} Para el uso de estas escalas y considerar la hipercolesterolemia familiar como una posibilidad diagnóstica, siempre deben descartarse causas de elevación secundaria del colesterol LDL como enfermedad hepática obstructiva, hipotiroidismo y síndrome nefrótico.¹¹

Tabla 2. Tabla 2. Características clínicas que sugieren hipercolesterolemia familiar

Característica	SBR	DLCN
Colesterol total mg/dL	289 adulto (a) 259 niño (a)	No aplica
LDL mg/dL	189 adulto (a) 154 niño (a)	>328 (8) 251-324 (5) 193-323 (3) 154-189 (1)
Xantomas tendinosos	Si (b)	Xantoma tendinoso (6) Arcos corneales (4)
Antecedente familiar de xantomas tendinosos	Si (b)	Xantoma tendinoso o arcos corneales (2)
Historia familiar de enfermedad coronaria	IAM en menor de 50 años en dos familiares o menor de 60 años en un familiar (d)	Enfermedad coronaria (2) Enfermedad coronaria o vascular periférica prematura (1)
LDL familiar mg/dL	>289 en uno o dos familiares (e)	LDL en un niño por encima del percentil 95 (2)
Mutaciones genéticas	APOB, LDLR, PCSK9 (c)	APOB, LDLR, PCSK9 (8)
Diagnóstico	Definitivo: a + (b o c) Probable (a+d) o (a+e)	Definitivo: 8 Probable 6 a 8 puntos Posible: 3 a 5 puntos

Modificada de: Berberich, A.J., Hegele, R.A. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol. 2019;16(1):9-20. doi: 10.1038/s41569-018-0052-6.

Tratamiento de las hipercolesterolemias familiares

Al igual que en las dislipidemias secundarias se deben garantizar las modificaciones en el estilo de vida. Aunque no logran un descenso dramático en los niveles de LDL, deben tenerse en cuenta como estrategia principal del tratamiento. Hay que suspender el tabaquismo así como

asegurar una adecuada alimentación y ejercicio como parte de una rutina.¹¹

Las diferentes directrices de las sociedades científicas para el control de la hipercolesterolemia familiar heterocigota recomiendan, sin excepción, el tratamiento hipolipemiente intensivo para reducir el colesterol LDL en los adultos y

una terapia menos intensa en los niños mayores de 10 años de edad. Las estatinas son reconocidas como la primera línea de terapia para la reducción del colesterol LDL. Aunque no hay reportes del uso de este medicamento en dislipidemia familiar, los estudios retrospectivos han demostrado beneficios en la disminución de los niveles LDL y la mortalidad cardiovascular.¹² A pesar del máximo tratamiento, muchos sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota permanecen con una elevada concentración de colesterol LDL. En estos casos la inhibición de la PCSK9 con dos anticuerpos monoclonales diferentes contra esta proteína (evolocumab y alirocumab) son una alternativa.¹⁶ Es importante tener en cuenta los efectos adversos de estos medicamentos como son mialgias y aumento en el riesgo de desarrollo de diabetes y cataratas, por lo que se debe tener al paciente bajo una vigilancia estricta para evaluar la aparición de estos eventos adversos.² En cuanto a la aparición de diabetes relacionada con las estatinas, los metaanálisis han demostrado un desarrollo significativo de la misma con un número necesario para hacer daño (NNH) de 125 a 250, por su parte la aparición de cataratas asociadas con estatina tiene un NNH de 40 a 50.¹⁶⁻¹⁹ Por otro lado, el número de pacientes necesarios para tratar con estatinas y disminuir la mortalidad cardiovascular es de 17 a 25.¹⁹ Cabe anotar que la regulación de la síntesis endógena de colesterol va más allá de la acción de la enzima, la cual está regulada positivamente por la acción anabólica de la insulina e inhibida por la acción catabólica del glucagón y la adrenalina en lo que respecta al tejido hepático.

Por otro lado, las proteínas de unión al elemento de respuesta a esteroides 1 y 2 (SREBP 1 y 2) representan reguladores de la transcripción de genes vinculados con la lipogénesis. La SREBP1 inhibe la expresión de receptores LDL cuando la célula ha endocitado el colesterol que necesita. Cuando la concentración intracelular de colesterol disminuye, la SREBP2 estimula la expresión de enzimas que permiten su síntesis endógena. Al inhibir la síntesis endógena y disminuir el colesterol intracelular, las estatinas producen como efecto la activación del SREBP2 contrarregulando su acción.¹⁵

Una vez establecido el tratamiento con estatinas en dosis altas y no se logra un descenso de LDL a valores mínimos (LDL menor de 100 mg/dL en ausencia de evento cardiovascular previo o menor a 70 mg/dL si hay antecedente de evento cardiovascular), se debe iniciar manejo con ezetimiba, ácido nicotínico o secuestradores del ácido biliar. La ezetimiba reduce la absorción intestinal de colesterol al bloquear la NPC1L1. Esta es una proteína transmembrana cuyo dominio reconoce esteroides e interviene en la absorción de colesterol a nivel intestinal, como se describió previamente.¹² En cuanto a los secuestradores de ácidos biliares, su combinación con estatinas ha demostrado ser efectiva como terapia para la hipercolesterolemia familiar. El ácido nicotínico aumenta los niveles de colesterol HDL además de favorecer la reducción del LDL.¹³⁻¹⁴ Los estudios

realizados en hipercolesterolemia familiar han favorecido el descubrimiento de receptores de colesterol LDL así como su impacto en la dislipidemia y su metabolismo. Igualmente han permitido el desarrollo de terapias hipolipemiantes como las estatinas, los secuestradores de ácidos biliares e inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9).¹¹

En la hipercolesterolemia familiar homocigota y en casos severos de la forma heterocigota en los que el tratamiento farmacológico es insuficiente, se pueden reducir los niveles de colesterol LDL mediante la aféresis de lipoproteínas. Esta es una técnica extracorpórea en la cual se disminuyen las partículas de ApoB100. Mediante la aféresis se logra una reducción del LDL de 60 a 70% en forma aguda. Su principal desventaja es la necesidad de repetir la terapia (se debe realizar semanalmente) con miras a lograr la reducción estable del colesterol LDL.¹⁴

CONCLUSIÓN

Los lípidos hacen parte fundamental en la fisiología del cuerpo humano. Los requerimientos de lípidos corporales pueden ser satisfechos por dos vías, la endógena por medio de la cual hay formación de lípidos a nivel celular y la exógena a través de la cual se obtienen los lípidos por medio de la dieta. La hipercolesterolemia familiar se encuentra subdiagnosticada, identificándose hasta el momento múltiples variantes poligénicas. Su tratamiento se debe iniciar con modificaciones en el estilo de vida y medicamentos de primera línea.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaramos no presentan conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med.* 2011;365(19):1812-23. doi: 10.1056/NEJMra1104901
2. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1557-1567. doi: 10.1056/NEJMra1806939
3. Ramasamy, I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(12):1695-727. doi: 10.1515/cclm-2013-0358
4. Fouchier, S.W., Dallinga-Thie, G.M. Meijers, J.C. Kastelein, J.J.P., Defesche, J.C, Kathiresan, S. Hovingh, G.K. Mutations in stap1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):e17-e18. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.019>

5. Sirtori, CR. The Pharmacology of Statins. *Pharmacol Res.* 2014;88:3-11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002
6. Fouchier S, Dallinga - Thie G, Meijersm J, Zelcer N, Kastelein J, Kees D. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014;115(6):552-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304660
7. Brunzell J, Chait A. Lipoprotein metabolism: structure and function. *Encyclopedia of life sciences*, 2002.
8. Brautbar A, Leary E, Rasmussen, K, Wilson, DP, Steiner, RD, Vilrani, S. Genetics of familiar hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(4):491. doi: 10.1007/s11883-015-0491-z
9. Shepherd, J. Lipoprotein metabolism: an overview. *Drugs.* 1994;47 Suppl 2:1-10. doi: 10.2165/00003495-199400472-00003
10. Pullinger C, Kane J. Lipid Metabolism. In: Offermanns S, Rosenthal W, editors. *Encyclopedia of Molecular Pharmacology.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 691.
11. Shen WJ, Azhar S. SR-B1: A unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annu. Rev. Physiol.* 2018;80:95-116. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550
12. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(1):9-20. doi: 10.1038/s41569-018-0052-6
13. Ibrahim MA, Asuka E, Jialal I. Hypercholesterolemia [Internet]. 2019 [Updated 2020 Nov 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459188/>
14. Vogt, A. The genetic of familiar hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet.* 2015;8:27-36. doi: 10.2147/TACG.S44315. eCollection 2015
15. Zanoni P, Velagapaundi S, Yalcinkaya M, Rohrer L, Von Eckardstein A. Endocytosis of lipoproteins Atherosclerosis. 2018;275:273-295. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.881
16. Hegele R. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet.* 2009;10(2):109-21. doi: 10.1038/nrg2481
17. Gryn S, Hegele R. Doctor My Eyes: A Statin-Cataract Connection. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1508-10. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.019
18. Beckett RD, Schepers SM, Gordon SK. Risk of new - onset diabetes associated with statin use. *SAGE Open Med.* 2015;3:2050312115605518. doi: 10.1177/2050312115605518
19. Montero MC, Balosa R, Boxo JR. Statins in patients without cardiovascular disease: a critical review. *FAP.* 2012;10(2):36-43

