

# Manejo del riesgo residual en la hiperlipidemia familiar combinada

Dra. María Florencia Decarlini,<sup>1</sup> Dr. Juan Patricio Nogueira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médica asociada al Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina;

<sup>2</sup>Investigador Adjunto del CONICET; Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM); Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) representa la primera causa de muerte en los países desarrollados. El aumento de los niveles de colesterol, y en especial de su fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ha mostrado una relación directa con la enfermedad coronaria. Estudios de intervención con estatinas para la prevención cardiovascular primaria y secundaria, así como un metanálisis, han demostrado que éstas disminuyen el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en un 30%-40%, dejando un 60%-70% sin reducción, lo que se ha denominado “riesgo residual”. El aumento de los triglicéridos (TG), la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas son responsables del riesgo residual, esta tríada cumple un rol principal en la dislipidemia; que se presenta en los estados de resistencia a la insulina (RI). Entre las causas hereditarias de dislipidemia y RI cabe mencionar la hiperlipidemia familiar combinada (HFC) como la dislipidemia genética más frecuente (1:100), con una prevalencia del 5% en la población general y una alta incidencia de ECV prematura.<sup>1</sup> La prevalencia de esta enfermedad aumenta hasta el 20% en los sobrevivientes de un infarto de miocardio menores de 60 años y alcanza el 38% de los que sobreviven a un infarto antes de los 40 años.<sup>2</sup> Es una enfermedad

compleja desde el punto de vista genético, con un fenotipo determinado por la interacción entre factores genéticos y ambientales. Puede presentarse con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o ambas, y esta heterogeneidad en su fenotipo puede darse dentro de una misma familia e, incluso, en el mismo individuo en diferentes momentos de la vida.

La HFC se asocia con diversas alteraciones metabólicas como obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólico (SM), esteatosis hepática e hipertensión arterial, condiciones que aumentan aún más el riesgo cardiovascular y hacen más difícil su manejo clínico y terapéutico.

La presente revisión se centra en las diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas tendientes a disminuir el riesgo residual de ECV en estos pacientes.

## Patogenia

La HFC es una enfermedad de naturaleza compleja y heterogénea debido a que está causada por la interacción de varios genes con factores ambientales. Si bien hay varios mecanismos implicados, al día de hoy no se conoce exactamente su patogenia. Desde el punto de vista genético no hay una única alteración que explique este trastorno. Se han identificado al

Recibido en febrero de 2018 – Aceptado en marzo de 2018  
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Correspondencia

Dr. Juan Patricio Nogueira. E-mail: [nogueirajuanpatricio@gmail.com](mailto:nogueirajuanpatricio@gmail.com)

menos 35 genes, entre los cuales el más destacado es el gen *USF1* (*upstream stimulatory factor 1*) que se encuentra en la región 1q21-23<sup>3</sup> (Tabla 1). Este gen, descrito en familias de origen finlandés con hipertrigliceridemia e HFC, desempeña una función clave no sólo en el metabolismo lipídico sino también en la regulación del metabolismo de la glucosa. Uno de los mecanismos por el cual produce hipertrigliceridemia parece ser mediante el aumento de la proteína de transferencia microsomal (MTP) encargada de ensamblar los TG con la apoproteína B, incrementando de esa forma la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT).

Las alteraciones genéticas interactúan con factores ambientales como la obesidad y dan como resultado el fenotipo de dislipidemia combinada. Si bien el fenotipo es variable, éste se caracteriza por presentar hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia, apolipoproteína B (apoB) elevada y HDL bajo. Además, el 65% de estos pacientes presenta características del SM (según los criterios del ATP III).

Las características metabólicas principales de la HFC son:

- sobreproducción hepática de lipoproteínas ricas en TG (LRT),<sup>4,5</sup>
- presencia de LDL pequeñas y densas,
- alteración en el catabolismo de las lipoproteínas,
- resistencia a la insulina (RI).<sup>6,7</sup>

Actualmente se postula que el defecto primario es una disfunción del tejido adiposo. El defecto principal es la alteración en la reesterificación de TG en los adipocitos sumada a una mayor actividad lipolítica de la lipasa hormonosensible asociada con la RI. Como consecuencia, habría una mayor lipólisis de TG con menor tasa de reesterificación que va a determinar que los niveles de ácidos grasos libres (AGL) se encuentren elevados. Por otro lado, esta alteración en el metabolismo del tejido adiposo también se puede evidenciar en la secreción de adipocinas. Los sujetos con HFC presentan bajos niveles de adiponectina, independientemente del peso, al igual que sus familiares normolipémicos. Esta hormona no sólo interviene en el metabolismo

de la glucosa sino que también modula los niveles de lípidos plasmáticos, ya que mantiene una correlación negativa con los niveles de TG y positiva con los niveles de HDL.<sup>8</sup>

El mayor flujo de AGL al hígado satura su capacidad de oxidación y aumenta la lipogénesis *de novo*. Esto lleva no sólo a la acumulación de grasa a nivel hepático sino que facilita la sobreproducción de apoB y de LRT hepáticas. Por otra parte, las LRT de origen hepático compiten con las LRT de origen intestinal (quilomicrones) por el catabolismo mediado por la lipoproteína lipasa (LPL), lo que resulta en el retraso de la depuración de ambos componentes.

Por último, como se identificó en estudios recientes, también existe un defecto en la depuración del LDL que se localizaría a nivel del receptor, ya que los pacientes con HFC presentan niveles elevados de PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Esta proteína juega un rol fundamental en la regulación del LDL promoviendo su degradación. Si bien se desconoce la causa de este incremento, se postula que podría deberse a un defecto en la proteína SRBP2 (*sterol regulatory element binding transcription factor 2*) que estimula la expresión de PCSK9 y también la de varios genes involucrados en la síntesis de colesterol, ya que esta última también se encuentra elevada en estos pacientes.

El mayor *pool* de LRT de origen hepático estimula la actividad de la CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) que intercambia TG de las VLDL por colesterol esterificado de LDL y HDL. A su vez, también aumenta la actividad de la lipasa hepática (LH) que hidroliza los TG de LDL y HDL, produciendo como resultado final partículas de LDL pequeñas y densas y mayor depuración del HDL. Sumado a esto, los remanentes de VLDL son más ricos en colesterol esterificado, lo cual los hace más aterogénicos.

El componente que completa el cuadro es la RI multiorgánica, que se expresa en diferentes niveles y que desempeña un papel esencial en el metabolismo de la HFC. La RI produce menor captación de AGL por los tejidos periféricos, mayor actividad lipolítica en el tejido adiposo, incremento del flujo de AGL al hígado, alteración de la supresión de la secreción de VLDL, aumento de la actividad de la LH y menor actividad de la LPL.

Tabla 1. Genes asociados con la HFC.

| Genes relacionados con la disfunción del tejido adiposo            |                    |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Locus                                                              | Gen                | Función                                                                       |
| 19q13                                                              | <i>GPR77</i>       | Receptor de la proteína estimulante de acetilación                            |
| 1p31                                                               | <i>LEPR</i>        | Receptor de la leptina                                                        |
| 19q13                                                              | <i>LIPE</i>        | Lipasa hormonosensible                                                        |
| 11p15                                                              | <i>PNLA2</i>       | Fosfolipasa                                                                   |
| 3p253                                                              | <i>PPARG</i>       | Receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR alfa)                     |
| 1q22-q23                                                           | <i>USF1</i>        | Factor transcriptor 1 (regula la transcripción de 40 genes cardiometabólicos) |
| Genes relacionados con la sobreproducción de VLDL y grasa hepática |                    |                                                                               |
| 19q13                                                              | <i>APOE</i>        | Ligando del receptor de LDL y apo E                                           |
| 2p23                                                               | <i>GCKR</i>        | Inhibidor de la hexoquinasa 4 en hígado y páncreas                            |
| 3p22                                                               | <i>OSBPL10</i>     | Receptor lipídico intracelular                                                |
| 1q22-q23                                                           | <i>USF1</i>        | Factor transcriptor 1 (regula la transcripción de 40 genes cardiometabólicos) |
| Genes relacionados con el metabolismo y la depuración del LRT      |                    |                                                                               |
| 11q23-24                                                           | <i>APOA1-C3-A4</i> | Apo A1, Apo CIII y Apo AIV                                                    |
| 11q23                                                              | <i>APOA5</i>       | Apo AV                                                                        |
| 19q13                                                              | <i>APOE</i>        | Apo E                                                                         |
| 16q21                                                              | <i>CETP</i>        | Proteína de transferencia de colesterol esterificado entre lipoproteínas      |
| 1q41-42                                                            | <i>GALNT2</i>      | Transferencia de galactosamina para la síntesis de oligosacáridos             |
| 16q22                                                              | <i>LCAT</i>        | Esterifica el colesterol del HDL                                              |
| 15q21-23                                                           | <i>LIPC</i>        | Lipasa hepática: hidrólisis de TG en el hígado                                |
| 8p22q                                                              | <i>LPL</i>         | Lipoproteína Lipasa: hidrólisis de TG en corazón, músculo y tejido adiposo    |
| 1q22-23                                                            | <i>RXRG</i>        | Receptor retinoico X, regula la expresión de LPL                              |
| 1q22-q23                                                           | <i>USF1</i>        | Factor transcriptor 1 (regula la transcripción de 40 genes cardiometabólicos) |

En resumen, estas alteraciones producen un perfil lipídico aterogénico y su variabilidad de expresión estaría asociada con el estilo de vida del paciente, ya que se observó que el cambio del fenotipo de hipercolesterolemia a hipertrigliceridemia está relacionado directamente con el aumento del índice de masa corporal de estos casos.

## DIAGNÓSTICO

Debido a su heterogeneidad genética y metabólica, ha sido difícil unificar los criterios diagnósticos. Originalmente, el diagnóstico estaba focalizado en la variabilidad del fenotipo característica de estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico se basa en los niveles de TG y apoB,

ya que la elevación de esta última es una constante en estos pacientes y se realiza cuando al menos dos miembros de una misma familia presentan TG por encima de 1.5 mmol/l (131.25 mg/dl) y apoB mayor de 1.2 g/l (120 mg/dl).<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO

Las guías europeas para el manejo de las dislipidemias y de prevención de la ECV clasifican a los pacientes con hiperlipidemias familiares dentro del grupo de alto riesgo cardiovascular (CV), por lo tanto el objetivo principal es mantener el colesterol LDL en valores menores de 100 mg/dl, para lo cual las estatinas son el tratamiento de elección.<sup>11</sup> Su efecto beneficioso está ampliamente demostrado en

numerosos estudios tanto en prevención primaria como secundaria, y en un amplio rango de pacientes. Reducen el LDL entre 20%-60%, aumentan el HDL entre 2%-16% y disminuyen los TG entre 7%-37%, dependiendo de la droga y la dosis utilizada. El uso de estatinas produce una reducción del riesgo CV de entre 30%-40%, pero aun alcanzando las metas de LDL < 70 mg/dl, un gran porcentaje de pacientes (60%-70%) continúa en riesgo de presentar nuevos eventos. Actualmente, la principal necesidad es crear nuevas intervenciones capaces de disminuir dicho riesgo, el cual puede deberse a varios factores:

- 1- La elección de un objetivo de tratamiento inadecuado.
- 2- La presencia de dislipidemia aterogénica.
- 3- El control deficiente de los factores de riesgo asociados (DM2, HTA, obesidad).

### ***Elección de un objetivo de tratamiento inadecuado***

En los últimos cuarenta años el diagnóstico y tratamiento se ha centrado en el LDL, ya que cuando los valores de TG son normales éste representa casi la totalidad del colesterol no HDL. Sin embargo, del total de colesterol no HDL (C-No HDL), el LDL representa sólo el 75% y a medida que aumentan los valores de TG este porcentaje es todavía menor. El resto se encuentra en las partículas de VLDL, remanes de VLDL, quilomicrones, remanentes de quilomicrones y lipoproteína a. La medición del C-No HDL incluye todo el colesterol transportado en las partículas aterogénicas y, como está demostrado en estudios epidemiológicos, es mejor predictor de riesgo CV que el LDL.<sup>12</sup> A su vez, en un metanálisis se observó que el valor del C-No HDL luego del tratamiento con estatinas es mejor predictor de riesgo de enfermedad coronaria que el valor del LDL.<sup>13</sup> Por otra parte, su determinación es sencilla, sin costo y no requiere ayuno.

La medición de la apoB ha sido subutilizada principalmente por su falta de estandarización en los distintos laboratorios, su falta de disponibilidad en la atención primaria y la falta de consenso en sus metas. Sin embargo, en estudios epidemiológicos se ha demostrado que junto con el C-No HDL, la apoB es mejor predictora de riesgo CV que el LDL, incluso en aquellos tratados con estatinas.<sup>13,14</sup> Debido a

que cada partícula potencialmente aterogénica contiene una molécula de apoB, su concentración es un indicador directo del número de partículas aterogénicas que se encuentran en circulación (VLDL, IDL, LDL y Lpa). Además, el tratamiento con estatinas disminuye las concentraciones de colesterol en mayor medida que los niveles de apoB, sobre todo en pacientes con TG elevados. Esto tiene especial importancia en los sujetos con HFC, ya que presentan hipertrigliceridemia y LDL pequeñas y densas. En un estudio realizado en pacientes con TG entre 200 y 500 mg/dl que habían alcanzado el objetivo de LDL < 100 mg/dl con el tratamiento con estatinas, se observó que el objetivo de C-No HDL < 130 mg/dl sólo se había alcanzado en un 84% y el objetivo de apoB < 90 mg/dl en un 30%.<sup>15</sup> Por ende, podemos decir que la falta de control del C-No HDL y de la apoB contribuyen al riesgo residual en aquellos individuos que han llegado al objetivo de LDL con tratamiento.

Guía Europea para el Manejo de las Dislipidemias y de prevención de la ECV incluye la medición del C-No HDL y de la apoB como objetivos secundarios en el tratamiento.<sup>11</sup> El ATP III incluye como objetivo secundario únicamente la medición del C-No HDL y sólo en aquellos pacientes con valores de TG mayores de 200 mg/dl.<sup>16</sup> Recientemente, en 2014, fueron publicadas las recomendaciones de la NLA (*National Lipid Association*) en las cuales se destaca el C-No HDL como objetivo primario de tratamiento y la medición de apoB como objetivo secundario.<sup>17</sup> Como conclusión, centrarse sólo en el objetivo clásico puede dejar a muchos pacientes en riesgo de presentar otro evento CV, es decir con riesgo residual. Debería considerarse como objetivo primario en el tratamiento de la HFC el C-No HDL y la apoB ya que son mejores predictores de riesgo

Tabla 2. Metas del tratamiento en la categoría de riesgo CV elevado.

| Guías                                            | Objetivo primario (mg/dl)   | Objetivo secundario (mg/dl)                  |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|
| Guía Europea para el Manejo de las Dislipidemias | LDL < 100                   | C-No HDL < 130<br>apoB < 100                 |
| ATP III                                          | LDL < 100                   | C-No HDL < 130<br>(en aquellos con TG > 200) |
| NLA                                              | LDL < 100<br>C-No HDL < 130 | apoB < 90                                    |

CV que el LDL y tienen una mayor correlación con el número de partículas, principalmente en los casos con dislipidemia aterogénica y en aquellos tratados con estatinas (Tabla 2).

### **Presencia de dislipidemia aterogénica**

El perfil es característico y comprende las siguientes alteraciones:

- hipertrigliceridemia,
- disminución del HDL y su disfunción,
- presencia de LDL pequeñas y densas.

La elevación de los TG está asociada con un aumento en la morbimortalidad CV. Aunque no son directamente aterogénicos, son un marcador de ECV, dado que reflejan la presencia de LRT (VLDL, quilomicrones y sus remanentes). El aumento de las LRT contribuye directamente a la producción de LDL pequeñas y densas y al descenso del HDL. Por otra parte, sus remanentes tienen mayor contenido de colesterol, y debido a su menor tamaño, contribuyen directamente a la formación y progresión de la placa de ateroma.<sup>18</sup>

El HDL bajo es un predictor independiente de ECV; existe una relación inversa entre el riesgo de ECV y el HDL demostrada en estudios epidemiológicos.<sup>19</sup> A su vez, un análisis *post hoc* del estudio TNT (*Treating to New Targets*) mostró que en pacientes con riesgo CV alto y valores de LDL adecuados (< 70 mg/dl), los niveles de HDL fueron predictores de eventos CV.<sup>20</sup> Numerosos estudios recientes con drogas que aumentan el HDL han puesto en duda una relación causal, por lo cual actualmente se lo considera un marcador de riesgo CV y se ha dado paso al concepto de funcionalidad del HDL.

En la dislipidemia aterogénica el HDL no sólo está disminuido sino que también es disfuncional.

Las partículas LDL son heterogéneas en tamaño, densidad y contenido lipídico, y su distribución no guarda relación con la concentración de colesterol. Sin embargo, el tamaño de las LDL está íntimamente relacionado con la concentración de LRT. De este modo, la mayor parte de los sujetos con TG > 200 mg/dl, tienen un patrón de LDL pequeñas

y densas. Estudios epidemiológicos han demostrado que este patrón de LDL se asocia con un incremento del riesgo CV.<sup>21</sup> Estas partículas son más aterogénicas que las LDL típicas debido a que son retenidas en el endotelio con más facilidad, son menos reconocidas por los receptores de LDL, tienen mayor afinidad por los receptores de macrófagos y, por último, son más susceptibles a la oxidación.

### **Manejo de la dislipidemia aterogénica**

*Dosis altas de estatinas.* Existe abundante evidencia que demuestra que la intensificación del tratamiento con estatinas en los pacientes con C-No HDL elevado y dislipidemia mixta debería preceder al tratamiento combinado. Las dosis altas de estatinas son efectivas incluso en aquellos pacientes con valores normales de LDL. La relación entre el descenso de C-No HDL y la reducción de eventos CV en pacientes tratados con monoterapia es directamente proporcional; por cada 1% de descenso de C-No HDL se observa una reducción del 1% de eventos CV,<sup>22</sup> por lo cual las estatinas en altas dosis son la estrategia más eficaz, incluso en los pacientes con hipertrigliceridemia (TG > 200 y < 800 mg/dl).<sup>23</sup> Una de las desventajas principales es que, a mayor dosis, mayor es la incidencia de efectos adversos. La hiperglucemia y la incidencia de DM2 con dosis altas de estatinas surgieron recientemente como uno de los problemas a tener en cuenta. En un metanálisis reciente se observó que el tratamiento con estatinas está asociado con un modesto (10%-12%), pero significativo aumento de la incidencia de DM2 y ese riesgo es mayor cuanto más intensivo es el tratamiento.<sup>24</sup> Si bien es un factor a tener en cuenta en estos pacientes que ya presentan RI, también debe considerarse que son pacientes de alto riesgo CV, por lo cual el beneficio del tratamiento es mayor que el riesgo de tener mayor incidencia de DM2. Sin embargo, aunque es la estrategia más efectiva, muchos pacientes no llegan a las metas o presentan intolerancia, por lo cual se debe considerar el tratamiento combinado.

*Secuestradores de ácidos biliares (SAB).* Estas drogas actúan uniéndose a los ácidos biliares a nivel intestinal interrumpiendo la circulación enterohepática, lo que produce un aumento de la conversión de colesterol a ácidos biliares en el hígado. El resultado es una “*up regulation*” de los receptores de LDL, con aumento de su depuración, produciendo un

descenso del 5%-30% y un modesto aumento del HDL (10%). A su vez, se incrementa la síntesis de colesterol a nivel hepático y causa un aumento de la secreción de VLDL que limita el descenso de LDL y produce hipertrigliceridemia. Si bien este último efecto debe tenerse en cuenta especialmente en estos pacientes, la combinación con estatinas lo disminuye. La adición de SAB al tratamiento con estatinas produce un descenso adicional de 10%-25% en el LDL. La asociación de colesevelam 3.8 g más atorvastatina 10 mg, disminuye el LDL un 48%, comparado con un 53% con atorvastatina 80 mg. Además, el colesevelam tiene un efecto favorable en la glucemia, reduciendo la HbA1c un 0.5%.

Su eficacia en la prevención CV fue demostrada en monoterapia en la era preestatinas. Sin embargo, no hay evidencia con el tratamiento combinado. Aunque son drogas eficaces, los efectos gastrointestinales limitan su uso. El colesevelam es el SAB mejor tolerado, no afecta la absorción de otras drogas y ha demostrado ser beneficioso en el perfil lipídico y glucémico en pacientes con prediabetes y DM2. También está aprobado por la FDA para el tratamiento de la DM2.<sup>25</sup>

*Ezetimibe.* El ezetimibe inhibe la actividad de la proteína Niemann-Pick (NPC1L1) disminuyendo la absorción de colesterol a nivel intestinal. Esto resulta en una "up regulation" de los receptores de LDL con descenso de este último. La administración conjunta de ezetimibe con estatinas produce una reducción adicional del 15%-20% del LDL. Además, tiene un efecto leve pero positivo en los TG (reducción de 8%) y la apoB. Debido a que la combinación de 20 mg de simvastatina o 10 mg de atorvastatina con ezetimibe alcanza una reducción del LDL del 50%, esta droga surgió en un comienzo como una alternativa a las dosis altas de estatinas, pero, con el tiempo, los resultados de los estudios fueron diluyendo las expectativas. El estudio ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*) comparó la eficacia de simvastatina 80 mg más placebo versus simvastatina 80 mg más ezetimibe 10 mg en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar. Aunque los efectos en el perfil lipídico fueron favorables, no hubo diferencias en el espesor de la íntima media (IMT) a los dos años. A pesar de que los resultados no fueron los esperados, no se observó

que el ezetimibe fuera inseguro. Además, el estudio presenta evidentes errores de diseño (no excluyó los pacientes previamente tratados con estatinas [80%] ni aquellos pacientes con IMT bajo basal y, además, incluyó un grupo de pacientes inusual con LDL basal de 320 mg/dl).<sup>26</sup>

La ausencia de beneficio en los puntos duros también se vio en un subanálisis del estudio SANDS (*Stop Atherosclerosis in Native Diabetes Study*) que observó un mayor descenso de LDL con el tratamiento combinado (70 mg/dl), comparado con la monoterapia con estatinas (100 mg/dl), en 499 norteamericanos nativos con DM2 que resultó en la regresión del IMT pero que no disminuyó la incidencia de eventos CV.<sup>27</sup>

Por otro lado, tres estudios en diferentes poblaciones han tenido buenos resultados aunque hay que destacar que en los dos primeros la comparación fue con placebo. El estudio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) demostró que la combinación de simvastatina/ezetimibe produjo una reducción de eventos CV significativa en pacientes con insuficiencia renal crónica, en comparación con placebo.<sup>28</sup> Resultados similares se obtuvieron en el estudio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) en el que la combinación de ezetimibe 10 mg más simvastatina 40 mg redujo significativamente los eventos coronarios en pacientes con estenosis aórtica, en comparación con placebo.<sup>29</sup> El último y más reciente es el estudio IMPROVE IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), el cual demostró que el tratamiento con simvastatina 40 mg/ezetimibe 10 mg en pacientes de alto riesgo, luego de haber presentado un síndrome coronario agudo, redujo la incidencia de eventos CV comparado con simvastatina 40 mg en monoterapia.<sup>30</sup>

Para concluir, podemos decir que si bien existen contradicciones en los resultados de los estudios, el ezetimibe ha demostrado ser una droga segura y beneficiosa en algunos grupos de pacientes. En el futuro esperamos tener resultados más contundentes de estudios mejor diseñados para evaluar el beneficio de este fármaco.

*Fibratos.* Estos agonistas PPAR-alfa presentan efectos beneficiosos en los TG, LDL y HDL. Reducen la secreción hepática de VLDL y estimulan la LPL

produciendo un descenso de los triglicéridos del 40%-60%, aceleran la depuración de las LRT mediante la CETP produciendo una disminución del 20% del LDL y, además, aumentan un 15%-25% el HDL debido a un incremento de la síntesis de apoAI y ABCAI.

En prevención secundaria, dos estudios han demostrado beneficios. En el estudio VA-HIT (*Veterans Affaire High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group*) realizado en varones con HDL bajo y enfermedad coronaria, el tratamiento con gemfibrozil mostró una reducción del riesgo de presentar un infarto de miocardio no fatal del 23%, y de accidente isquémico transitorio del 59%. No se observó beneficio en la mortalidad CV, a excepción del punto final combinado de infarto no fatal y muerte por enfermedad coronaria.<sup>31,32</sup> En un análisis *post hoc* del estudio BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention Study*), el tratamiento con bezafibrato en pacientes con enfermedad coronaria también se asoció con una reducción significativa de eventos CV en el subgrupo con hipertrigliceridemia.<sup>33</sup>

En prevención primaria también se observó beneficio. En el estudio HHS (*Helsinki Heart Study*) realizado con hombres con dislipidemia (C-No HDL > 200 mg/dl), el tratamiento con gemfibrozil redujo un 34% la incidencia de enfermedad coronaria. Además, en un análisis posterior se observó una reducción significativa del 71% de la incidencia de enfermedad coronaria en aquellos pacientes con TG ≥ 204 mg/dl y un cociente LDL/HDL > 5.<sup>34</sup> Por otro lado, en el estudio FIELD (*The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) en pacientes diabéticos, el tratamiento con 200 mg de fenofibrato no se asoció con disminución de eventos CV, excepto en el subgrupo con hipertrigliceridemia y HDL bajo (reducción del 27%).<sup>35</sup>

En cuanto al tratamiento combinado con estatinas, hay un solo estudio que se destaca y con resultados desfavorables. El estudio ACCORD (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) aleatorizó a 5.518 pacientes diabéticos a recibir simvastatina/fenofibrato *versus* simvastatina/placebo. Si bien la mejoría del perfil lipídico fue la esperada, no se observaron diferencias en los puntos primarios (infarto no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte CV). Sólo se vio un beneficio,

aunque no significativo, en los pacientes con hipertrigliceridemia y HDL bajo<sup>36</sup> (Tabla 3).

Tabla 3. Estudios con fibratos: beneficio por subgrupos.

| Estudio              | Punto final primario: total de participantes (p) | Perfil lipídico del subgrupo (mg/dl) | Punto final primario: subgrupo (p) |
|----------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| ACCORD (Fenofibrato) | - 8% (0.32)                                      | TG > 204<br>HDL < 34                 | - 31% (0.06)                       |
| BIP (Bezafibrato)    | - 7.3% (0.24)                                    | TG ≥ 200                             | - 39.5% (0.02)                     |
| FIELD (Fenofibrato)  | - 11% (0.16)                                     | TG ≥ 204<br>HDL < 42                 | - 27% (0.005)                      |
| HHS (Gemfibrozil)    | - 34% (0.02)                                     | TG ≥ 204<br>LDL/HDL > 5              | - 71% (0.005)                      |

Como conclusión, si bien los estudios con fibratos evidencian una disminución en los eventos CV no fatales (eventos coronarios), no dan resultados contundentes en cuanto al descenso en la mortalidad CV y total como se observó en varios metanálisis.<sup>37,38</sup> Sin embargo, es indiscutible el beneficio en personas con hipertrigliceridemia y HDL bajo. Estos resultados también fueron corroborados en un metanálisis realizado en 2011, en el cual se mostró que el tratamiento con fibratos en monoterapia o combinado con estatinas en pacientes con hipertrigliceridemia y HDL bajo reduce los eventos CV.<sup>39</sup> Debido a que los pacientes con HFC presentan las características de los subgrupos beneficiados, los fibratos son una opción terapéutica a tener en cuenta. El gemfibrozil podría utilizarse como monoterapia en aquellos pacientes con TG > 500 mg/dl o con intolerancia a las estatinas, pero de ninguna manera puede ser combinado con estatinas, ya que al inhibir su glucuronización eleva su concentración en sangre, lo que aumenta la incidencia de rabdomiólisis. La combinación estatinas más fenofibrato es segura y bien tolerada, por lo cual es de elección;<sup>40</sup> aunque se debe tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y otros cuadros que afecten el metabolismo de ambas drogas.

**Niacina.** El ácido nicotínico reduce un 20%-50% los TG, disminuye 5%-25% el LDL e incrementa el HDL un 15%-35%. Además, es la única droga hipolipemiente que disminuye las concentraciones de lipoproteína a. Si bien no se conoce totalmente el mecanismo de acción, la niacina disminuye

la secreción hepática de VLDL inhibiendo la producción de AGL por el tejido adiposo. Además, reduce la conversión de VLDL a LDL y transforma las partículas LDL pequeñas y densas, en partículas de mayor tamaño. Por otro lado, también aumenta el HDL y la apoAI, disminuyendo su catabolismo. La monoterapia con niacina demostró ser efectiva en el estudio CDP (*Coronary Drug Project*): entre los hombres con infarto de miocardio previo que recibieron niacina, en comparación con placebo, se observó una reducción significativa de reinfarto y eventos cerebrovasculares. Luego de diez años de finalizado, se observó una reducción en la mortalidad atribuible a la niacina.<sup>41,42</sup>

No obstante, esta evidencia contrasta con los resultados de dos estudios recientes en los que se utilizaron estatinas combinadas con ácido nicotínico de liberación extendida (ER). El estudio AIM-HIGH incluyó 3414 pacientes de alto riesgo CV (enfermedad coronaria, SM, HTA y DM2) que recibieron simvastatina 40-80 mg con la meta de mantener el LDL entre 40-80 mg/dl, a los cuales aleatorizó a recibir niacina ER o placebo con el objetivo de evaluar la reducción del riesgo residual. A pesar de haber presentado un efecto favorable en cuanto a su perfil lipídico (descenso de TG, LDL y aumento de HDL) el estudio fue detenido prematuramente a los 32 meses por futilidad y por un incremento en la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico en el grupo tratado con niacina ER.<sup>43</sup> El estudio HPS2-THRIVE incluyó un gran número de pacientes (n = 25 673) con ECV, que realizaron tratamiento con simvastatina 40 mg con el fin de mantener el colesterol total en valores menores de 135 mg/dl para luego aleatorizarlos a recibir niacina de ER/laropiprant (inhibidor de la liberación de la prostaglandina D2) o placebo. La adición de niacina ER/laropiprant no produjo reducción de eventos CV y, además, mostró un aumento en la incidencia de DM2 (1.8%), infecciones (1.4%) y sangrado gastrointestinal y cerebral (0.7%).<sup>44</sup> Estos resultados no permiten avalar su uso en aquellos pacientes con ECV establecida en tratamiento con estatinas y con niveles de LDL adecuados. Además, lo observado en estos estudios coincide con un metanálisis reciente realizado por expertos del *Imperial College of London*, el cual demuestra que el tratamiento con niacina no reduce la mortalidad CV, IAM o accidente cerebrovascular (ACV) cuando se utiliza simultáneamente con

estatinas.<sup>38</sup> Finalmente, si bien los efectos sobre el perfil lipídico la hacen una droga atractiva para el manejo de la HFC, la evidencia actual y su influencia en el metabolismo glucémico hacen que esta droga haya caído en desuso en los últimos años.

*Omega 3.* Los ácidos grasos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) reducen los TG en un 30%-50% debido a que disminuyen la producción hepática de VLDL, aumentan la degradación de apoB, estimulan la actividad de la LPL en los tejidos periféricos y promueven la oxidación de los AGL. Los efectos sobre el HDL y LDL son mínimos, e incluso, de acuerdo con la preparación, pueden producir un aumento leve de este último.

Tanto en el estudio GISSI-Prevenzione (DHA-EPA) como en el estudio JELIS (*The Japan EPA Lipid Intervention Study*), se demostró que el beneficio en la reducción de los eventos CV es independiente de su influencia a nivel de lipídico. El primero, realizado en la era preestatinas (sólo el 45% de los pacientes las recibían) demostró que en sujetos con IAM reciente, la adición de 1 g/día de EPA/DHA al tratamiento convencional redujo de forma significativa la mortalidad total, pero por sobre todas las cosas se destacó la reducción en la incidencia de muerte súbita cardíaca.<sup>45</sup> El segundo demostró que la adición de 1800 mg de EPA al tratamiento con estatinas (pravastatina 10-20 mg o simvastatina 5-10 mg) en pacientes hipercolesterolémicos redujo significativamente el riesgo de presentar un evento coronario mayor, en comparación con aquellos tratados con estatinas solas, aunque en el análisis de subgrupos este resultado fue significativo sólo en prevención secundaria (presencia de enfermedad coronaria).<sup>46</sup> Sin embargo, los resultados de los estudios más recientes no fueron favorables. El estudio ORIGIN (*Outcome Reduction With an Initial Glargine Intervention*) se realizó con 12 536 sujetos con alto riesgo CV más algún grado de alteración del metabolismo de la glucosa. Luego del seguimiento (6.2 años) se constató que aunque los niveles de TG se redujeron más (14.5 mg/dl) en los pacientes que recibieron tratamiento con omega 3 en comparación con aquellos que no lo recibieron, no hubo diferencias en la incidencia de mortalidad CV ni episodios CV mayores.<sup>47</sup> Acorde con estos resultados, en 2012 se publicó un metanálisis de 20 estudios que incluyó 68 680 pacientes con riesgo CV alto (prevención primaria y secundaria) en

los que se administró de forma aleatoria omega 3 *versus* dieta o placebo, donde se demostró que el tratamiento con omega 3 no redujo de forma significativa la incidencia de mortalidad por todas las causas, muerte súbita cardíaca, IAM, o ACV; sólo se vio una reducción del 9% de muerte CV; sin embargo, al analizarla en conjunto con otras variables resultó no significativa.<sup>48</sup> Por otro lado, un metanálisis en pacientes con enfermedad coronaria establecida publicado en mayo de 2014, que incluyó 14 estudios clínicos, comparó 16 338 pacientes que recibieron omega 3 con 16 318 que recibieron placebo. Aunque en el grupo asignado a omega 3 no se demostró una reducción en la incidencia de eventos CV mayores, se observó una reducción significativa de la mortalidad (total, cardíaca y muerte súbita) y de la incidencia de IAM. Además, en un análisis de subgrupos en los pacientes con enfermedad coronaria pero que no habían presentado un evento coronario agudo, se observó una reducción significativa de la incidencia de eventos CV mayores asociada con el tratamiento con omega 3.<sup>49</sup>

La Asociación Americana del Corazón recomienda la administración de 1 gramo de EPA/DHA en aquellos pacientes con enfermedad coronaria documentada, y de acuerdo con los resultados del último metanálisis, este subgrupo tendría beneficio. Debido a la controversia y disparidad de los resultados, sería apropiado llevar a cabo otros estudios diferenciando los grupos de riesgo de ECV para poder establecer recomendaciones. Si bien su efecto en la reducción de riesgo es controvertido, en dosis mayores (2-4 gramos) ha demostrado ser una droga segura y efectiva para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, por lo cual es una opción en los pacientes con HFC con un beneficio adicional en aquellos con enfermedad coronaria.

### Tratamiento con drogas nuevas

*Mipomersen.* Es un oligonucleótido antisentido que se une al ARNm de la apoB100 inhibiendo su síntesis. Estudios clínicos realizados en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota en tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas mostraron una reducción significativa del LDL (24.7%), C-No HDL (24.5%) y apoB (26.8%).<sup>50-52</sup> Aunque actualmente sólo está aprobada para el tratamiento de la

hipercolesterolemia familiar homocigota, esta droga podría ser beneficiosa en la HFC ya que reduce no sólo el LDL sino que ha demostrado reducir en forma significativa el C-No HDL y la apoB. Por otro lado, hay que tener en cuenta que su principal efecto adverso es la esteatosis hepática, por lo cual se debería restringir su uso a los pacientes con HFC sin hígado graso.

*Lomitapide.* Es un inhibidor de la MTP; esta proteína microsomal es la encargada de transferir TG a la apoproteína B nascente y al estar inhibida su funcionalidad la apoB se degrada vía proteosoma disminuyendo la producción de VLDL. Reduce de forma significativa el LDL (38%), el C-No HDL (39%) y la apoB (43%). Al día de hoy sólo está aprobada para su uso en la hipercolesterolemia familiar homocigota, y al igual que el mipomersen, podría disminuir la sobreproducción hepática de VLDL en la HFC pero también con la desventaja de la esteatosis hepática, lo que limitaría el uso en estos pacientes.<sup>53,54</sup>

*Anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9.* La enzima PCSK9 regula la vida media del receptor de LDL promoviendo su degradación vía lisosoma en lugar de su reciclaje, por lo tanto su inhibición mediante anticuerpos monoclonales disminuye su catabolismo. Además, las estatinas tienen un efecto sinérgico con estas drogas, ya que al inhibir la enzima HMG CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol intracelular, esto activa el SREBP2 que aumenta la expresión de receptores de LDL, pero que a su vez aumenta la expresión de PCSK9, lo que ocasiona que parte de los receptores producidos se degraden por la activación concomitante del PCSK9. Este efecto sinérgico, sumado a que los niveles de PCSK9 están elevados en los pacientes con HFC, hacen promisorias a estas drogas. Actualmente se encuentran en desarrollo varias moléculas, y aunque todavía no están aprobadas para su uso, se deberían tener en cuenta como una alternativa para el tratamiento combinado.

*Inhibidores de la CETP.* La proteína CETP facilita el intercambio de colesterol esterificado y TG entre las lipoproteínas. Su inhibición produce aumento del HDL, descenso del LDL (proporcional a la potencia de la inhibición) y reducción del número de partículas de apoB100. En la HFC la actividad de la proteína CETP está aumentada, por lo cual es

una opción terapéutica a considerar. El torcetrapib y el dalcetrapib fueron las primeras drogas evaluadas y ambas fueron discontinuadas. El tratamiento con torcetrapib en el estudio ILLUMINATE (*Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events*) se asoció con mayor riesgo de muerte y eventos cardiovasculares a pesar del incremento del HDL (72%) y del descenso del LDL (25%). Este efecto fue asociado posteriormente con un incremento de la presión arterial debido a un aumento de los niveles de aldosterona producidos por el torcetrapib.<sup>55</sup> En el estudio Dal-OUTCOMES, el tratamiento con dalcetrapib (inhibidor de baja potencia de CETP) no produjo beneficio sobre el grupo placebo a pesar del aumento del HDL (30%-40%).<sup>56</sup> En la actualidad hay dos drogas en estudio: evacetrapib y anacetrapib. El estudio ACCELERATE evalúa el evacetrapib, el cual produce un incremento del 80% del HDL y un descenso del 10% del LDL, y el estudio HPS3-REVEAL hace lo propio con el anacetrapib, que es todavía más potente que el anterior, alcanzando incrementos del 140% para el HDL y un descenso del 40% para el LDL.

*Agonistas duales PPAR-gamma y PPAR alfa (glitazares).* Estas drogas estimulan ambos subtipos de receptores PPAR alfa y gamma alterando la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Presentan propiedades insulinosensibilizantes (gamma) e hipolipemiantes (alfa). Si bien su aparición generó muchas expectativas, los resultados de los estudios clínicos fueron desalentadores. El muraglitazar y el tesaglitazar fueron discontinuados en 2006 por producir aumento de la creatinina y descenso del filtrado glomerular. El estudio ALECARDIO con aleglitazar fue interrumpido en 2013 por un incremento de la incidencia de fracturas, insuficiencia cardíaca y hemorragia digestiva asociadas con el tratamiento.<sup>57</sup> Aunque al día de hoy ninguna de estas drogas tuvo éxito en los estudios clínicos debido a sus efectos adversos, los agonistas duales siguen siendo una alternativa atractiva, especialmente en estos pacientes. En el futuro podrían surgir nuevos agentes sin estos efectos adversos asociados.

### **Control de los factores de riesgo asociados**

*Sobrepeso/Obesidad.* Los cambios en el estilo de vida son una medida fundamental, y como se ha

demostrado en numerosos estudios, el descenso de peso es beneficioso en el manejo de los factores de riesgo CV. La pérdida de peso mejora la RI y disminuye la producción de AGL, lo que lleva a un descenso de la producción de VLDL y TG. Una reducción de peso de tan sólo 5%-10% produce una disminución del 25% en los TG y del 15% en el LDL, además de un aumento del 8% en el HDL.

Otros estudios han demostrado que una dieta isocalórica, baja en azúcares simples, produce descenso de los TG y de LDL pequeñas y densas mientras eleva el HDL. A su vez, la adopción de una dieta mediterránea, rica en hidratos de carbono complejos y grasas monoinsaturadas ha demostrado proteger de la ECV. Un metanálisis de 35 estudios clínicos (n = 500 000) mostró que la dieta mediterránea fue ampliamente protectora de ECV, con un riesgo 31% menor de desarrollar SM.<sup>58</sup>

Si bien la dieta y el descenso de peso han demostrado beneficio en la dislipidemia aterogénica y la RI, los estudios no están realizados en pacientes con HFC. Al día de hoy, sólo hay un estudio clínico que evaluó estas medidas específicamente en esta población. Este trabajo, publicado en 2014, evaluó los efectos del descenso de peso en el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia familiar e HFC. Cincuenta pacientes con HFC y sobrepeso fueron sometidos a una dieta hipocalórica, logrando un descenso del 6.6% y 7.6% de peso a los 3 y 6 meses, respectivamente. Estos resultados fueron asociados con mejoría del perfil lipídico, con diferencias significativas en el C-No HDL y TG, además de observarse una reducción de la glucemia y de los valores de proteína C-reactiva. Estos hallazgos tienen repercusiones clínicas ya que en individuos con HFC y sobrepeso, la pérdida de peso debería ser una estrategia fundamental porque mejora el perfil lipídico.<sup>59</sup>

*Sedentarismo.* Como se ha demostrado en diversos estudios observacionales, la actividad física tiene una relación inversa con el riesgo CV.<sup>60</sup> El ejercicio aeróbico disminuye los niveles de TG, reduciendo la secreción de VLDL y aumentando su depuración, además de incrementar los niveles de HDL.<sup>61</sup> Estos efectos en el metabolismo lipídico se pueden atribuir al descenso de peso, aumento de la sensibilidad hepática a la insulina e incremento de la actividad de la LPL. Si bien no hay estudios específicos en

esta población, estos efectos son favorables en la dislipidemia aterogénica, por lo cual los pacientes con HFC se podrían beneficiar con esta medida.

*Tratamiento del trastorno del metabolismo de la glucemia.* Los pacientes con HFC y DM2 concomitante tienen mayor mortalidad y tres veces más eventos CV que aquellos sin DM2. Debido a la asociación frecuente de estas dos enfermedades es importante prestar especial atención en la prevención y detección de DM2 en estos pacientes. En la actualidad sólo la metformina y la pioglitazona han demostrado reducir la incidencia de DM2 y complicaciones CV en aquellos pacientes con alteración del metabolismo glucémico.<sup>62,63</sup> Aunque la metformina no presenta un beneficio adicional en el perfil lipídico en los pacientes con HFC, se la recomienda como tratamiento desde el inicio del diagnóstico de DBT junto con los cambios del estilo de vida, ya que ha demostrado reducir la mortalidad CV y la mortalidad total.<sup>63</sup>

Por otra parte, la pioglitazona es una opción a considerar en estos pacientes debido a su efecto beneficioso en el perfil lipídico, en varios niveles:

- 1- aumenta la masa de tejido adiposo disminuyendo el flujo de AGL al hígado,
- 2- aumenta los niveles de adiponectina,
- 3- disminuye en un 40% la lipogénesis *de novo* hepática.

Como resultado, se reduce la resistencia hepática a la insulina y la grasa hepática. Si bien el tratamiento con pioglitazona reduce los TG, este efecto podría atribuirse a un aumento de la lipólisis, ya que la producción de VLDL permanece inalterada.

Al día de hoy, dos estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, pero con un número reducido de participantes, se han realizado con pioglitazona en pacientes con HFC. El resultado fue favorable en ambos trabajos, observándose una mejoría en la esteatosis hepática, RI y tamaño de las partículas de LDL luego del tratamiento.<sup>64,65</sup> Además, en uno de los estudios hubo una reducción del 27% en el valor de TG.<sup>65</sup> Pese a que la pioglitazona no se utiliza frecuentemente por sus efectos adversos, es una alternativa terapéutica eficaz en pacientes

con HFC y diabetes, por lo cual debe ser tenida en cuenta.

*Tratamiento de la hipertensión arterial.* La HTA se asocia frecuentemente con la HFC y es un factor independiente de riesgo CV. Siempre se debe hacer hincapié en la detección y en la evaluación de daño de órgano blanco. El objetivo de presión arterial en estos pacientes debe ser menor de 140/90 mm Hg y el tratamiento farmacológico debe iniciarse de forma temprana desde el momento del diagnóstico junto con la modificación del estilo de vida. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y los antagonistas del calcio son los más recomendables en estos pacientes debido a su perfil metabólico neutro.<sup>66</sup>

## CONCLUSIÓN

La HFC es una enfermedad compleja, caracterizada por hipertrigliceridemia, HDL bajo y presencia de LDL pequeñas y densas. Pese a que es la dislipidemia genética más frecuente e implica un riesgo CV elevado, se conoce poco de ella, lo que la convierte en una enfermedad subdiagnosticada y por lo tanto subtratada. Entre las causas principales está la falta de consenso en los criterios diagnósticos y la ausencia de guías específicas para su manejo. Por ejemplo, el ATP III y las guías de la Sociedad Americana de Cardiología (2013) no la incluyen en ninguna categoría de riesgo, por lo que la Guía Europea es la única que la contempla dentro del grupo de dislipidemias genéticas, incluyéndola en la categoría de alto riesgo CV.<sup>11-16,67</sup>

Por otro lado, el principal objetivo de todas las guías de tratamiento de las dislipidemias es el LDL, planteándose como objetivo secundario el C-No HDL; la medición de la apoB es aún subutilizada que el C-No HDL. La guía europea propone la determinación de apoB como objetivo secundario pero no hay consenso con otras guías sobre la metas. La determinación de C-No HDL y apoB proporciona una mejor estimación de riesgo en estos pacientes, por lo cual deberían ser los objetivos primarios de tratamiento.

También es importante destacar que si bien los pacientes con dislipidemia combinada están incluidos en numerosos estudios clínicos con diferentes drogas,

no hay ensayos realizados específicamente en esta población, lo que tiene consecuencias en la falta de guías, así como en la determinación de objetivos de tratamiento.

Las estatinas son la piedra angular del tratamiento de estos pacientes y el manejo del riesgo residual conlleva un gran desafío. A pesar de la optimización del perfil lipídico con la adición de otras drogas, los resultados en la reducción del riesgo CV son dispares. El beneficio de los fibratos en la población con hipertrigliceridemia y HDL bajo, característica de estos pacientes, está bien establecido, destacándose además que se mantiene en aquellos individuos tratados con estatinas. También el omega 3 ha demostrado beneficio sobre la mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria establecida. Por último, resulta interesante destacar que las nuevas drogas son promisorias, sin embargo, hay que aguardar los resultados de los estudios.

Asimismo es fundamental el diagnóstico temprano y el tratamiento de las enfermedades asociadas ya que éstas incrementan el riesgo CV.

Cabe destacar que los puntajes de riesgo tradicionales subestiman el riesgo en estos pacientes, al no permitir su correcta clasificación dentro de la categoría de pacientes con alto riesgo CV, lo que nos conduce inevitablemente al subtratamiento de esta enfermedad. Finalmente, y con el fin de mejorar el diagnóstico de la HFC, su presencia debería sospecharse en todos los pacientes con hipertrigliceridemia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute family heart study. *Circulation* 2003; 108:519-23.
2. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, et al. Familial-combined hyperlipidemia in very young myocardial infarction survivors. *Eur Heart J* 2009; 30:1073-1079.
3. Pajukanta P, Lilja HE, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004; 36:371-376.
4. Chait A, Albres JJ, Brunzell JD. Very low density lipoprotein overproduction in genetics forms of hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Invest* 1980; 10:17-22.
5. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1984; 4:614-624.
6. Castro Cabezas M, De Bruin TWA, Jansen H, Kock LA. Impaired chylomicron remnant clearance in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:804-814.
7. Castro Cabezas M, Erkelens DW, Kock LA, de Bruin TWA. Postprandial apolipoprotein B100 and B48 metabolism in familial combined hyperlipidemia before and after reduction of fasting plasma triglycerides. *Eur J Clin Invest* 1994; 24:669-678.
8. Arca M, Cambuli VM, et al. Serum adiponectin is decrease in patients with familial combined hyperlipidemia and normolipaemic relatives and is influenced by lipid-lowering treatment. *Nutr, Metab and Cardiov Diseases* 2009; 19:660-666.
9. Brouwers MCGJ, Konrad RJ, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 levels are related to markers of cholesterol synthesis in familial combined hyperlipidemia. *Nutr, Metab and Cardiov Diseases* 2013; 23:1115-1121.
10. Sniderman AD, Castro Cabezas M, et al. A proposal to redefine familial combined hyperlipidemia: third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during scientific sessions of European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:71-73.
11. Comité de la ESC para la elaboración de guías de práctica clínica (GCP). *Rev Esp Cardiología* 2011; 64(12):1168e1-e60.
12. Liu J, Sempos CT, et al. Non-high density lipoprotein and very low density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary Heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98:1363-1368.
13. Boekholdt SM, Arsenaault BJ, et al. Association of ldl cholesterol, non hdl cholesterol, and apolipoprotein b leves with risk of cardiovascular events among patients traeted with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307:1302-1309.
14. Walldius G, Jungner I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2026-2033.
15. Stein E, Sniderman A, et al. Assesment of reaching goal in patients with combined hyperlipidemia: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, or apolipoprotein B. *Am J Cardiol* 2005; 96[suppl]:36K-43K.
16. Grundy SM, Cleeman JI, et al. Implications of recent clinical trials for the National Colesterol Education Progam Adult Treatment Panel III Guidelines. *NCEP Report. Circulation* 2004; 110:227-239.

17. Jacobson T, Ito M, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1. *J of Clinical Lipidology* 2014; 8:473-488.
18. Miller M, Stone NJ, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:2292-233.
19. Despres JP, Lemieux I, et al. HDL cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: The Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000; 153:263-72.
20. Barter P, Gotto AM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *NEJM* 2007; 357:1301-1310.
21. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Current Opinion in Lipidology* 2010; 21:305-11.
22. Robinson JG, Wang S, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:316-322.
23. Hunninghake DB, Stein EA, et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis* 2004; 15:115-123.
24. Maki K, Ridker P, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J of Clinical Lipidology* 2014; 8:S17-S29.
25. Haldelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(2):S244-50.
26. Kastelein JJ, Akdim F, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *NEJM* 2008; 358:1431-43.
27. Howard BV, Roman MJ, et al. Effect of lower target targets for blood pressure and ldl cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008; 299(14):1678-89.
28. Baigent C, Landray MJ, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92.
29. Carabello BA. The SEAS trial. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12(2):122-4.
30. Blazing M, Giugliano R, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: Final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168:205-212.e1.
31. Robins HB, Robins SJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with mayor coronary events: VA-HIT: a rondomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1585-1591.
32. Rubins HB, Robins SJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoproteins Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162:2597-2604.
33. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reduciogng Triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 102:21-27.
34. Frick MH, Elo O, et al. Helsinsky Heat Study: a primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia; safety on treatment, change in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *NEJM* 1987; 317:1237-1245.
35. Scott R, O'Brien R, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2009; 32:493-498.
36. Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes. *NEJM* 2010; 362:1563-1574.
37. Jun M, Foote C, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a sistematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875-84.
38. Keene D, Shun-Shin M. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ* 2014; 349:g4379.
39. Lee M, Saver J, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: A meta- analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217:492-498.
40. Jinrui G, Fanbo M, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2012; 110:1296-1301.
41. Coronary Drug Proyect Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360-381.
42. Canner PL, Berge KG, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Proyect patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245-1255.
43. Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin treatment. *NEJM* 2011; 365:2255-67.
44. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *NEJM* 2014; 371:203-212.

45. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *JAMA* 1999; 354:447-455.
46. Yokoyama M, Origasa H, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369:1090-1098.
47. Bosch J, Gerstein HC, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglucemia. *NEJM* 2012; 367:309-318.
48. Elisaf MS et al.: Omega-3 fatty acid supplementation not associated with lower risk of major cardiovascular disease events. *JAMA* 2012; 308[10]:1024-1033.
49. Wen, Y.T, Dai J.H, et al. Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Met and Cardiovas Dis* 2014; 24:470-475.
50. Raal FJ, Santos RD, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375 (9719):998-1006.
51. Akdim F, Visser ME, et al. Effect of Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on LDL cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010; 105(10):1413-9.
52. Stein EA, Dufour R, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibitor with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomised, double blinded, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012; 126(19):2283-92.
53. Cuchel M, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *NEJM* 2007; 356(2):148-56.
54. Cuchel M, Meagher EA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381(9860):40-6.
55. Barter PJ, Caulfield M, et al. Effects of torcetrapib in patients at a high risk for coronary events. *NEJM* 2007; 357:2109-22.
56. Schwartz GG, Olsson AG, et al. Rationale and design of the dal- OUTCOMES trial: efficacy and safety of dacetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2009; 158:896-901. e893.
57. Roche halts investigation of aleglitazar following regular safety review of phase III trial. 10 Jul 2013. [http://www.roche.com/media/media\\_releases/med-cor-2013-07-10.htm](http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2013-07-10.htm).
58. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components. A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11):1299-1313.
59. Mateo-Gallego R, Perez Calahorra S, et al. Serum lipid responses to weight loss differ between overweight adults with familiar hypercholesterolemia and those with familiar combined hyperlipidemia. *J Nutr* 2014; 144:1219-1226.
60. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2010:1-60.
61. Magkos F, Wright DC, et al. Lipid metabolism response to a single, prolonged bout of endurance exercise in healthy young men. *American J of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2006; 290:355-62.
62. Dormandy JA, Charbonnel B, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279-1289.
63. UKPDS group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:854-65.
64. Abbink EJ, De Graaf J, et al. Effects of pioglitazone in familial combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 2006; 259:107-116.
65. Thomas EL, Potter E, et al. Pioglitazone added to conventional lipid-lowering treatment in familial combined hyperlipidaemia improves parameters of metabolic control: reaction to liver, muscle and regional body fat content. *Atherosclerosis* 2007; 195:e181-e190.
66. Mancia G, Fagard R, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2013; 31:1281-357.
67. Expert Panel Members. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* 2014;129[suppl 2]:S1-S45.