

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### Fisiología del metabolismo lipídico

En la vía exógena, los triglicéridos de la dieta se absorben al interior de la célula intestinal gracias a la mediación de ácidos biliares que forman micelas y permiten su captación mediante el receptor FAT/CD36. El colesterol de la dieta también se absorbe en el intestino a través de la proteína Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). Ambos lípidos se unen a la apoproteína B48 (también a otras apoproteínas: A1, A2, C1, C2, C3 y E) para formar los quilomicrones, que se secretan a la linfa y posteriormente pasan al torrente circulatorio. Ahí los QM experimentan una serie de cambios al interactuar a través de la apoproteína C2 con la enzima lipoproteinlipasa (LPL) presente en el endotelio de los tejidos periféricos y liberan ácidos grasos libres y monoglicéridos al músculo y tejido adiposo. Cualquier fallo en la LPL o los mecanismos que regulan su activación (apo C2 y otras moléculas) dará lugar a un defecto de acción de la LPL y, por tanto, a un aumento de los QM en plasma. Los QM van progresivamente perdiendo TG, quedando unas partículas residuales enriquecidas en ésteres de colesterol, apo B48 y apo E, conocidas como QMR. Estos serán captados por el hígado a través de la unión de apo E con un receptor hepático específico, aportando el colesterol procedente de la dieta (1).

En la vía endógena, los TG y colesterol sintetizados en el hígado se empaquetan con apoproteínas (apo B100, C1, C2, C3 y E) formando las VLDL que se transportan a los tejidos periféricos y sufren un proceso parecido al de los QM: interaccionan con la LPL en los capilares endoteliales del tejido adiposo y muscular para liberar ácidos grasos libres. A través de la interacción con LPL y también HDL, surgen las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) que pueden ser captadas por el hígado o continuar liberando TG e intercambiando apoproteínas con HDL para dar lugar a las LDL. Las LDL contienen fundamentalmente ésteres de colesterol (transportan  $\frac{3}{4}$  del colesterol en plasma) y apo B100, principal ligando del receptor de LDL de las células del organismo. De esta forma las LDL son las encargadas del transporte del colesterol a los tejidos periféricos (corteza suprarrenal, linfocitos y células renales), y a todas las células del organismo en general. Sin embargo, una gran parte de las LDL vuelve al hígado a través del receptor de LDL (LDL-r), presente en los hepatocitos en grandes cantidades. La expresión del LDL-r se adapta a las necesidades de colesterol de la célula, de forma que, si aumenta el colesterol libre intracelular, se reduce la producción de LDL-r gracias a las proteínas de transcripción reguladas por esteroides (SREBP), SREBP-1c y SREBP-2. La célula incorpora el colesterol de las LDL mediante un proceso de internalización o endocitosis del complejo LDL + LDL-r, regulado por la proteína adaptadora del receptor LDL (ARH). Una vez dentro de la célula, la lipasa ácida lisosomal (LAL) se encarga de transformar el colesterol esterificado en colesterol libre. Así mismo, la célula es capaz de sintetizar colesterol de manera autónoma a partir de acetato, en forma de acetil coenzima A. La enzima más importante de este proceso es la hidroximetil-glutaril-coenzima A (MHG

CoA)-reductasa, por actuar como paso limitador e inhibir la producción endógena ante el aumento de colesterol libre. Tras el proceso de endocitosis, el LDL-r puede ser reciclado de nuevo a la membrana o degradarse en los lisosomas, acción favorecida por la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Por otro lado, el exceso de LDL no captado por el receptor, así como otras lipoproteínas como VLDL o IDL, pueden atravesar el endotelio y ser captadas por los macrófagos subendoteliales (receptor scavenger) desencadenando la formación de aterosclerosis. Existe otra lipoproteína similar a la LDL, la Lp(a), que posee características muy similares a esta con la particularidad de poseer una apoproteína (a) que se adhiere a Apo B100, y que también tiene poder aterogénico.

El único mecanismo para eliminar colesterol de los tejidos periféricos es a través de las HDL, en el conocido como transporte reverso del colesterol. Estas lipoproteínas son sintetizadas en intestino, hígado y directamente en plasma desde los QM. La apoproteína A1 es su principal componente constituyendo el 70% del contenido proteico de la molécula y resultando fundamental para su función metabólica. Las HDL nacientes o pre- $\beta$ 1 poseen apo A1 y fosfolípidos (PL), tienen una estructura discoidal y su función es captar colesterol no esterificado de los tejidos periféricos mediante las proteínas ABCA1 y ABCG1. Dentro de las HDL, el colesterol no esterificado sufre un proceso de esterificación gracias a la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), de forma que la lipoproteína se va cargando de colesterol esterificado y de apoproteínas procedentes de otras lipoproteínas, principalmente VLDL y QMR. Las HDL nacientes van sufriendo multitud de modificaciones, maduran adquiriendo una estructura esférica y constituyendo las subfracciones HDL<sub>3</sub> y HDL<sub>2</sub> con diferentes roles sobre el transporte reverso de colesterol. Por otro lado, la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) juega un papel fundamental en el intercambio de colesterol esterificado (desde HDL a lipoproteínas Apo B, fundamentalmente LDL) y triglicéridos (desde lipoproteínas Apo B como VLDL a HDL). Las HDL son aclaradas directamente por el hígado gracias a los receptores scavenger o barrenderos tipo B1 (SR-B1). Finalmente, parte del exceso de colesterol que llega al hígado se elimina por la vía biliar mediante los cotransportadores ABCG5/G8. Este mismo sistema ABCG5/G8 también está presente en los enterocitos, capaces de devolver parte del colesterol absorbido al lumen intestinal (30).

La gran heterogeneidad de las distintas subfamilias de HDL explica su extenso proteoma, así como la multitud de funciones que ejercen. Estudios recientes se están centrando precisamente en la caracterización proteica de las HDL, dada su implicación en la funcionalidad de la molécula y su papel en la aterosclerosis (31). Existen multitud de factores, por ejemplo los estados proinflamatorios asociados al espectro obesidad y síndrome metabólico, que pueden derivar en HDL disfuncionales con una pérdida de función ateroprotectora. Se han identificado más de 100 apoproteínas (apo A1, Apo A2, apo A4, apo C1, apo C2, apo E) con funciones no solo relacionadas con el metabolismo

lipídico, sino también con la regulación del complemento, proteínas de fase aguda e inhibidores de proteinasas.

## ANEXO 2

### Causas generales de hipercolesterolemia

El término dislipemia hace referencia al conjunto de alteraciones del metabolismo lipídico. De manera genérica las dislipemias se clasifican en primarias, si no asocian causa conocida; o secundarias, cuando el metabolismo lipídico se altera por una enfermedad sistémica, fármacos u otros factores conocidos. A su vez las dislipemias primarias pueden ser esporádicas, sin causa genética ni origen secundario aparente, o genéticas (monogénicas, oligogénicas o poligénicas). Además fenotípicamente se pueden clasificar en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o hiperlipemia mixta, según aumente el colesterol, los triglicéridos o ambos, respectivamente.

### Causas de aumento de LDL-c

El aumento de la concentración de LDL-c constituye la alteración más frecuente en los pacientes con dislipemia. Existen hipercolesterolemias primarias (hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia poligénica e hiperlipemia familiar combinada) y causas secundarias que condicionan un aumento de LDL-c.

### *Causas primarias de aumento de LDL-c*

#### Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante causada mayoritariamente por una mutación en el gen *LDLR* que conlleva un LDL-r ausente o disfuncional. El aclaramiento hepático de LDL-c disminuye y la concentración de LDL-c está anormalmente elevada (entre 250- 350 mg/dl en los heterocigotos y por encima de 600 mg/dl en los homocigotos) con concentración normal de HDL-c. Su prevalencia es de 1/250-500 para heterocigotos y 1/350.000-1.000.000 para homocigotos. La penetrancia de la enfermedad es cercana al 100%, por lo que la probabilidad de heredar el trastorno de un progenitor afecto es del 50% en el caso de HF heterocigótica. Clínicamente, estos pacientes presentan xantomas tendinosos y arco corneal con frecuencia, así como ECV prematura, siendo este último el problema clínico fundamental. El diagnóstico de HF se basa en criterios clínicos, bioquímicos y genéticos fundamentalmente, con la existencia de mutación funcional en alguno de los 4 genes involucrados (*LDLR*, *APOB*, *PSCK9* y *APOE*). La detección y tratamiento precoz con estatinas reduce la incidencia de ECV y aumenta la supervivencia, de ahí la importancia de identificar correctamente a estos pacientes y de realizar estudio genético en los familiares (32).

En cuanto a las alteraciones moleculares de esta enfermedad, en un 90% de los casos se deben a una mutación en el gen *LDLR*, para el que se han descrito más de 250 mutaciones. Precisamente la gran cantidad de variantes genéticas causales de HF condicionan la clínica heterogénea de estos pacientes. En el 10% restante se identifican mutaciones en otros genes responsables de la interacción de LDL con el receptor. La

presencia de mutación en *APOB* es responsable en un 5% de casos y se asocia con un fenotipo conocido como ApoB-100 defectuosa familiar (FDB), que es menos grave y tiene un mejor pronóstico cardiovascular. Otro 2% de casos se explican por la presencia de mutación de ganancia de función en el gen *PSCK9*, que impide el reciclaje del LDL-r, y da lugar a un fenotipo clínico similar a la HF. Por último, la mutación más recientemente descubierta es la mutación p.Leu167 del gen *APOE*, que produce una regulación a la baja del LDL-r por parte de las VLDL portadoras de la proteína apo E defectuosa, lo que da lugar a niveles más altos de LDL-c en plasma, aunque con un fenotipo más leve que el de HF por mutación de *LDLR* (33).

Por otro lado, existe una forma muy poco prevalente de hipercolesterolemia autosómica recesiva (HAR) por mutación del gen *LDLRAP1*, con únicamente 7 casos descritos en España. Clínicamente puede ser indistinguible de la HF homocigota con niveles igualmente elevados de LDL-c aunque se ha visto una menor incidencia de enfermedad cardiovascular en HAR respecto a HF homocigota (34).

Existe un 20% (12-40% dependiendo de los grupos) de pacientes en los que no se llega a identificar ninguna mutación conocida en el estudio genético, por lo que se realizan estudios del gen completo y se buscan variantes probablemente patogénicas, en base a diversos criterios y a la información recopilada en bases genéticas. Otra explicación posible para estos pacientes es que existan formas de HF poligénicas, en las que la acumulación de mutaciones de pequeño efecto sobre LDL-c lleguen a producir un aumento significativo de este y se transmitan de forma conjunta a la descendencia (35). En 2013, Talmud *et al.*, 2013, (36) demostraron que aquellos sujetos HF con mutación no identificada, al igual que en HF conocida, tenían un score poligénico significativamente mayor que sujetos no HF, lo cual respaldaría esta idea.

#### Hipercolesterolemia poligénica

La hipercolesterolemia poligénica es la forma más común de hipercolesterolemia primaria (elevación aislada de LDL-c) y es la consecuencia de la interacción entre múltiples anomalías poligénicas en el metabolismo de LDL que marcan una predisposición genética, y factores ambientales relacionados con la dieta y los estilos de vida. A diferencia de la HF, el colesterol total (CT) no suele superar los 350 mg/dl, no aparecen xantomas tendinosos, no tiene un mecanismo hereditario definido y la ECV aparece a una edad mayor y asociada a otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, obesidad, diabetes o tabaquismo).

#### Hiperlipemia familiar combinada

La hiperlipemia familiar combinada (HFC) es el trastorno hereditario más frecuente del metabolismo lipídico. Se trata de una hiperlipemia mixta con elevación moderada del CT (entre 240 y 320 mg/dl) y/o TG. Además la concentración de HDL-c suele ser baja

(<40 mg/dl). La producción hepática de VLDL y apoB está aumentada y tienen una vida media en plasma mayor de lo normal. La expresión fenotípica es muy variable, tanto entre individuos como en un mismo individuo dependiendo de los estilos de vida, y es causa de ECV prematura. La prevalencia es del 1-2%, pero se estima que pueda alcanzar hasta el 20% en supervivientes de un infarto de miocardio antes de los 60 años. Se asocia con frecuencia a diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad central, resistencia a la insulina, esteatosis hepática y síndrome metabólico. Las alteraciones moleculares de esta enfermedad no son bien conocidas. Tiene agregación familiar aunque no se transmite de forma autosómica dominante y no existe un único gen asociado al trastorno. Se han encontrado regiones cromosómicas implicadas en HFC, como la región 11q-23-24, que codifica las apo A1, C3 y A4, y que se asocia con hipertrigliceridemia (37).

#### *Causas secundarias de aumento de LDL-c*

Diversas enfermedades sistémicas como el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la colestasis hepática o la anorexia nerviosa, el embarazo y algunos fármacos (ciclosporina, progestágenos o tiazidas) aumentan los niveles de LDL-c de forma secundaria.

El hipotiroidismo provoca un aumento de LDL-c de hasta 30% puesto que la hormona tiroidea favorece la expresión del LDL-r y contribuye al aclaramiento de estas partículas en plasma. El tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea reduce los niveles de LDL-c y reduce el grosor íntima-media de la arteria carótida, por lo que en pacientes con TSH elevada se deberá tratar y descartar primero esta causa secundaria (38).

En el síndrome nefrótico, la pérdida de proteínas por la orina conlleva un aumento de la producción hepática de lipoproteínas, incluidas VLDL, IDL (aquellas que contienen Apo B), TG y CT, con aumento de la concentración de LDL-c. La dislipemia en el síndrome nefrótico se ha asociado con un aumento de complicaciones cardiovasculares. Este aumento del riesgo es reversible si se resuelve la causa que precipitó el síndrome nefrótico (39). También la enfermedad renal crónica altera el metabolismo lipídico que condiciona el desarrollo de ECV, principal causa de mortalidad en estos pacientes (38).

En la cirrosis biliar primaria y cualquier causa de colestasis obstructiva, aumenta el colesterol sérico al bloquearse su eliminación por la vía biliar. Además, el aumento de colesterol se debe principalmente a la lipoproteína anómala Lp-X, que se caracteriza por su alto contenido en FL con pequeñas cantidades de apo A1, C y E (40). En la cirrosis biliar primaria, el LDL-c se eleva en todos los estadios de la enfermedad, pero no se asocia con el desarrollo acelerado de aterosclerosis aunque se necesitan más estudios para determinar el riesgo de ECV en estos pacientes (41).

Durante el embarazo se produce un aumento fisiológico del 30-50% de colesterol en plasma, conocido como hipercolesterolemia materna fisiológica. Se produce un aumento de LDL, VLDL y también de TG. Si la concentración supera los 280-300 mg/dL de CT puede existir una predisposición al estrés oxidativo en los vasos fetales, que expone al recién nacido a una acumulación de LDL oxidada en estrías grasas y puede aumentar la susceptibilidad posnatal a la aterosclerosis por mecanismos epigenéticos. Sin embargo, estos casos son minoritarios y aparecen en madre que ya tenían una dislipemia previa. El tratamiento con estatinas está contraindicado en el embarazo (42).

En la diabetes mellitus tipo 2 existe una resistencia periférica a la insulina que se traduce en una dislipemia por aumento de VLDL, LDL y TG, y descenso de HDL. Además, la hiperglucemia mantenida produce una glicosilación que resulta en LDL pequeñas, densas y más aterogénicas. Un mecanismo similar ocurre en la obesidad, síndrome metabólico y síndrome de Cushing. La pérdida de peso ha demostrado revertir tanto la hipertrigliceridemia como la hipercolesterolemia (38).

Existen algunos fármacos en los que se ha descrito una alteración secundaria del metabolismo lipídico. Por ejemplo, los diuréticos tiazídicos (especialmente clortalidona) se han asociado con aumento de CT, LDL-c y TG. Aun así, su efecto hipotensor reduce la incidencia de ECV, incluidos ictus e infarto de miocardio. Los corticoides inducen un aumento de LDL-c, HDL-c y TG, con variaciones según la dosis y duración del tratamiento (43). Los anticonceptivos orales también modifican el perfil lipídico, sobre todo a expensas del progestágeno, que aumenta la concentración de LDL-c, sobre todo los de segunda generación, como levonorgestrel. Sin embargo, existen nuevos anticonceptivos orales que producen una alteración mínima sobre el metabolismo lipídico sin repercusión sobre el riesgo cardiovascular en mujeres sanas. Si existe una dislipemia de base u otros factores de riesgo, se debe recomendar otro método de anticoncepción no hormonal. Por otro lado, aunque la terapia hormonal sustitutiva (THS) puede mejorar el perfil lipídico, no está indicada en la actualidad como tratamiento de la dislipemia en la mujer postmenopáusica (44). Dentro de los inmunosupresores, la calcineurina puede producir un aumento de LDL-c, a diferencia del tacrolimus sería de elección en pacientes con dislipemia (38). En cuanto a los fármacos retrovirales para la infección por VIH, los inhibidores de la proteasa producen un aumento del CT y del riesgo cardiovascular, por lo que se han sustituido por inhibidores de la integrasa, fármacos con mejor perfil lipídico (45). La isotretinoína en el tratamiento del acné severo también produce una elevación sobre todo de TG, pero también de LDL-c, con descenso del HDL-c (38).

#### Causas de aumento de HDL-c

Dentro de las posibles causas de aumento de HDL, encontramos nuevamente dislipemias primarias, principalmente la hiperalfalipoproteinemia familiar, y causas secundarias.

### *Causas primarias de aumento de HDL-c*

Una concentración elevada de apo A1 y apo A2 determina el aumento de HDL-c conocido como hiperalfalipoproteinemia (HALP). La HALP se clasifica según los niveles de HDL-c en moderada (80-100 mg/dL) o severa (> 100 mg/dL). Se trata de una condición heterogénea, de causa poligénica en la mayoría de pacientes. Su estudio tiene especial interés, ya que a pesar de haberse demostrado ampliamente la relación inversa entre la concentración de HDL-c y el riesgo cardiovascular en la población (5), no está claro cuál es el efecto que tiene el aumento de HDL-c sobre la ECV, pudiendo incluso aumentar el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Los pacientes suelen estar asintomáticos. El diagnóstico se realiza al detectar un aumento aislado de HDL-c en la analítica de sangre y no se requiere ningún tratamiento específico. A continuación, se profundizará en los defectos monogénicos conocidos hasta el momento, que aun siendo infrecuentes, pueden ser responsables del aumento aislado de HDL-c en estos pacientes (25).

### *Mutación de APOA1 (variante Val19Leu)*

Se han descrito multitud de mutaciones en el gen *APOA1* que codifica para la apoproteína A1, principal componente de las partículas de HDL. La mayoría de estas mutaciones causan defecto de la proteína, y por tanto, disminución de HDL-c (46). Sin embargo, la variante Val19Leu de *APOA1* eleva los niveles de HDL-c y se asocia con un menor riesgo de enfermedad coronaria, una edad más tardía de diagnóstico y mayor esperanza de vida. La apo A1 resultante tiene mayor apetencia por los lípidos, mayor capacidad de eflujo de colesterol mediado por la SR-BI y mayor proporción de FL en la molécula de HDL (47).

### *Deficiencia de proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)*

Por su capacidad de transferir ésteres de colesterol de las HDL a las VLDL, IDL y LDL a cambio de TG, variantes de CETP con defecto de función condicionan un aumento de HDL-c y del tamaño de las HDL. Se produce una reducción moderada de LDL-c y un aumento del contenido de TG en las partículas LDL, con mayor poder aterogénico y menor afinidad por el LDL-r (26). La prevalencia de deficiencia de CETP es del 31-60% entre los sujetos con HDL-c aumentado en la población japonesa, donde esta alteración es particularmente frecuente. En cuanto al riesgo de ECV, Millwood *et al.*, 2018, (48) estudiaron cinco variantes genéticas del gen CETP en una cohorte de 151.217 adultos chino, estableciendo un score genético de CETP. Un mayor resultado en este score se asoció con un aumento marcado de HDL-c, pero con aumento moderado de LDL-c, sin encontrar asociación con un menor riesgo cardiovascular. Otro estudio de Curb *et al.*, 2004, (49) concluyó que los pacientes con variante de CETP presentaron tasas más bajas de cardiopatía isquémica, aunque sin significación estadística. En definitiva, no existe evidencia consistente que respalde el efecto de las diferentes variantes de CETP sobre el riesgo de ECV.

### Deficiencia de lipasa hepática

El déficit de lipasa hepática (LH), codificada en el gen *LIPC*, es una enfermedad rara, donde concurren concentraciones elevadas de HDL-c, junto con el aumento de marcado de TG, y más moderado de LDL-c e IDL-c. Los pacientes con déficit homocigoto de LH presentan ECV prematura probablemente debido al aumento de los niveles de lipoproteínas que contienen apo B. La concentración total de apoA1 se mantiene normal, aunque cambia su contenido en las diferentes subfamilias de HDL (50).

### Deficiencia de lipasa endotelial

El déficit de lipasa endotelial (LE), codificada en el gen *LIPG*, condiciona un aumento muy marcado de HDL-c, dado que la LE actúa específicamente sobre las HDL. Un estudio de Singaraja *et al.*, 2010, (2) demostró una elevación de 43% en la concentración de HDL-c de los pacientes con déficit de función completa de LE, sin diferencias en cuanto a LDL-c, TG o índice de masa corporal. Además las HDL de estos pacientes tienen una mayor capacidad de eflujo de colesterol. Sin embargo, aunque se observó una menor tendencia a padecer ECV, los resultados no llegaron a ser significativos. Una posible explicación es que se estudiaron las variantes de LE más prevalentes, que son precisamente las que producen un déficit parcial y un aumento menor de HDL-c, con un efecto por tanto menor sobre la ECV. En cualquier caso, el papel del déficit de LE sobre el riesgo cardiovascular está todavía por aclarar.

### Deficiencia en el receptor scavenger SR-BI

Una mutación en el receptor SR-BI, codificado por el gen *SCARB1* y agente fundamental en el transporte reverso de colesterol, produce un aumento de HDL-c, marcado en heterocigosis y extremo en los casos de homocigosis con concentraciones por encima de los 150 mg/dL. Dentro de las mutaciones conocidas, algunas como la variante (p.P376L) asocian un aumento de enfermedad coronaria, mientras que en otras muchas no se ha demostrado esta asociación (p.P297S, p.G319V, p.V111M y p.V32M) (51).

### Otras variantes

Otros genes para los que se han descrito mutaciones que aumentan la concentración de HDL-c son: *PLTP*, codifica para una proteína de transferencia de fosfolípidos y algunas de sus mutaciones producen aumento de HDL-c (otras descenso); *APOA2*, codifica para apo A2, segunda apoproteína más abundante en las HDL, y su mutación de cambio de sentido p. A98P descrita en población de Irán aumenta HDL-c (46); *APOC3*, codifica para apoC3, una proteína inhibidora de lipoproteína lipasa (LPL), y su déficit produce un aumento de HDL-c y TG (27); *ANGPTL4*, codifica para la proteína ANGPTL4 que inhibe la actividad de LPL y la variante E40K descrita en un 3% de los europeos americanos se asoció un aumento de HDL-c y descenso de TG (52); y por último, *GALNT2*, codifica para la N-acetilgalactosaminiltransferasa 2 que glicosila las HDL, y su mutación se identificó en sujetos con HDL-c por encima del percentil 90 (46).

En resumen, mutaciones en *APOA1*, *CETP*, *LIPC*, *LIPG*, *SRB1*, y minoritariamente en *PLTP*, *APOA2*, *APOC3*, *ANGPTL4* y *GALNT2* pueden dar lugar a un aumento del HDL-c, aunque en la mayoría de casos este aumento tiene un origen poligénico, incluso en los casos de HDL-c con valores extremos. Estudios que analizaron la presencia de mutaciones genéticas en sujetos con HDL-c elevado a través de scores poligénicos, demostraron que aquellos sujetos con niveles extremos de HDL-c tienen un score mayor que los sujetos con HDL-c normal (53,54).

#### *Causas secundarias de aumento de HDL-c*

En cuanto a las causas de aumento secundario del HDL-c, se debe considerar en primer lugar la ingesta crónica de alcohol, que se asocia con el aumento de HDL-c y TG. Otros parámetros como el volumen corpuscular medio de los hematíes o la transferrina deficiente en carbohidratos pueden ayudar a descartar esta causa secundaria. Se está investigando si esta elevación podría explicar el beneficio demostrado por algunos estudios en el consumo moderado de alcohol sobre la ECV, aunque con controversia (55).

En los pacientes con cirrosis biliar primaria se puede ver un aumento de HDL-c en estadios tempranos de la enfermedad. Sin embargo, a diferencia del LDL-c, el HDL-c tiende a disminuir en fases avanzadas en las que existe fracaso hepático (41).

La anorexia nerviosa es causa de hipercolesterolemia a expensas del aumento tanto de HDL-c como de LDL-c, con descenso de TG debido a la baja ingesta calórica. Se cree que este aumento del colesterol se debe a una disminución del recambio de colesterol y de ácidos biliares secundario a la reducción de la ingesta calórica (56).

Algunos fármacos aumentan el HDL-c de forma secundaria. Es el caso de antiepilépticos como el fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina o la gabapentina, que inducen un aumento de las cifras de HDL-c junto con otras alteraciones del metabolismo lipídico. Los fármacos alfa-bloqueantes aumentan el HDL-c sin asociar cambios en el LDL-c, a diferencia de los beta-bloqueantes que tienden a disminuir HDL-c. Los estrógenos aumentan los niveles de HDL-c y reducen los de LDL-c, y aumentan también los TG. El beneficio de la THS con estrógenos sobre el riesgo CV y el metabolismo lipídico es controvertido, como se ha mencionado en el apartado de *Introducción; Causas secundarias de aumento de LDL-c*. El tratamiento con tamoxifeno también ha demostrado aumentar los niveles de HDL-c, probablemente por su efecto agonista sobre los receptores estrogénicos a nivel hepático (56). Los corticoides asocian un aumento de los niveles de HDL-c en el tratamiento a corto plazo, sin embargo a dosis inmunosupresoras y de forma prolongada producen una elevación del CT, LDL-c y TG, y un descenso de HDL-c (38).

Los estrógenos, corticoides y la ingesta crónica de alcohol son tres causas secundarias que elevan los niveles de HDL-c y TG de manera simultánea, a diferencia de la situación habitual, en la que el aumento de TG se asocia con bajos niveles de HDL-c.

En cuanto a otros factores que aumentan el HDL-c, está demostrado que el ejercicio aeróbico aumenta los niveles de HDL-c de manera dosis-dependiente, siendo el factor más determinante de este aumento el volumen de ejercicio, más que la intensidad. Sin embargo, es poco probable que un exceso de ejercicio sea el causante de concentraciones extremadamente altas de HDL-c (57). Por otro lado, una dieta rica en grasas saturadas produce un aumento del CT, tanto HDL-c como LDL-c.

## ANEXO 3

### Dictamen favorable del CEICA



#### Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.I. PI22/028

9 de febrero de 2022

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 09/02/2022, Acta Nº 03/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Caracterización de las hipercolesterolemias autosómicas dominantes (HAD) no dependientes de los genes del receptor LDL o APOB. Implicación del colesterol HDL.**

**Realizado por: Carmen Labarta Bello**

**Tutores: Fernando Civeira Murillo, Martín Laclaustra Gimeno y Ana Cenarro Lagunas**

**Versión protocolo: Junio 2022 V1**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados y el adecuado tratamiento de los datos de aquéllos pacientes a los que no se pueda contactar, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto siempre que a la alumna se le faciliten los datos pseudonimizados.**

Lo que firmo en Zaragoza

**GONZALEZ  
HINJOS MARIA**  
DNI 03857456B  
Firmado digitalmente por  
GONZALEZ HINJOS MARIA  
- DNI 03857456B  
Fecha: 2022.02.11 14:34:29  
+01'00'

María González Hínjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)