

Epidemiología, definición, clasificación, despistaje y diagnóstico de las dislipemias

S. de Abajo Olea

Médico de Familia. Centro de Salud de Trabajo de Camino. Trabajo del Camino. León. España.

INTRODUCCIÓN: MAGNITUD DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: MORTALIDAD, MORBILIDAD Y TENDENCIA EN EL TIEMPO EN ESPAÑA

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) en su conjunto constituyen la causa más frecuente de mortalidad y hospitalización en la población española. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en el año 2006, último del que se dispone de información estadística, murieron en nuestro país 371.478 personas. De ellas, 120.690 (32,49%) lo hicieron por ECV, siendo sus dos principales manifestaciones las enfermedades isquémicas del corazón (primera causa de muerte entre los hombres con 21.194 defunciones) y las enfermedades cerebrovasculares (principal causa entre las mujeres con 19.038 defunciones), que en conjunto producen casi el 60% de la mortalidad cardiovascular total. Además, estas dos enfermedades constituyen la tercera y cuarta causas, respectivamente, de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad.

La tercera ECV como causa de muerte es la insuficiencia cardíaca (IC), que ocasiona aproximadamente el 15% de la mortalidad total (un 11% en varones y un 19% en mujeres), aunque su impacto demográfico puede estar infraestimado como causa de muerte, al ser la IC la vía final común de muchas enfermedades que afectan al corazón.

Existen diferencias geográficas importantes en cuanto a la mortalidad por ECV en España, con mayores tasas ajustadas en Andalucía, Murcia, Canarias, Comunidad Valenciana y Baleares, y menores en Madrid, Castilla-León, Baleares y la Rioja. Entre los factores determinantes se han invocado diferencias en el nivel socioeconómico, la actividad física y factores higiénico-dietéticos, como el consumo de frutas, pescado y vino, así como factores que actúan desde la primera infancia.

Correspondencia: S. de Abajo Olea.
Centro de Salud de Trabajo de Camino.
C/ Espoz y Mina, s/n.
24010 Trabajo de Camino. León. España.
Correo electrónico: sabajolea@yahoo.es

Por otro lado, según datos de Banegas et al el riesgo de morir por ECV está disminuyendo en España desde mediados de la década de los setenta, principalmente por el descenso de las tasas de mortalidad por ictus, aunque debido sobre todo al envejecimiento de la población *el número de muertes por cardiopatía isquémica (CI) ha aumentado. Por ello, el impacto demográfico, sanitario, social y económico de estas enfermedades podría aumentar en los próximos años.*

La dislipemia es uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más importantes en la aparición de la arteriosclerosis y de la ECV, y por tanto su tratamiento y control adecuados contribuyen de manera muy significativa a reducir la morbilidad por causa cardiovascular. Por otro lado, existen medidas terapéuticas que han demostrado su eficacia en el control de las hiperlipemias y en la reducción de la morbilidad por estas causas, teniendo los médicos de Atención Primaria un papel muy importante que cumplir en este empeño.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DISLIPEMIAS

La hipercolesterolemia es uno de los principales FRCV modificables. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal entre la hipercolesterolemia y la CI. El estudio de Framingham¹⁻⁵ demostró una relación lineal e independiente entre los niveles elevados de colesterol total (CT), niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con el riesgo de padecer CI.

En el estudio MRFIT se observó una relación continua y gradual (sin umbral para el comienzo de esa relación) entre hipercolesterolemia y mortalidad por enfermedad coronaria^{6,7}. Asimismo, esta relación se ha observado en poblaciones de distinta índole sociocultural y racial⁸. La reducción de la hipercolesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por CI y ECV en general, tanto en prevención primaria como en preventión secundaria⁹.

La importancia de la dislipemia también se ha puesto de manifiesto en el estudio INTERHEART¹⁰, en el que la dislipemia fue la causa del 54% del riesgo atribuible poblacional de infarto de miocardio. Sin embargo, la dislipemia no se definió únicamente por las LDL, sino como el cociente entre apolipoproteína B/apolipoproteína A-1 (ApoB/ApoA-1), que es un valor representativo del cociente de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), densidad intermedia (IDL) y LDL, que son aterógenas, respecto de las HDL ateroprotectoras.

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta. En el estudio DRECE II el 18% de la población española de 35-64 años tenía un CT ≥ 250 mg/dl y el 58% un CT ≥ 200 . Se obtuvieron unos valores medios poblacionales de 221 mg/dl para el CT, 141 mg/dl para el LDL, 53 mg/dl para el HDL (48 en hombres y 58 en mujeres) y 135 mg/dl para los TG¹¹.

En el *metaanálisis de estudios transversales* (Medrano et al, 2005) sobre factores de riesgo en la población española realizados en los últimos 10 años se encontró que el 20% de los adultos españoles tiene un CT ≥ 250 mg/dl, mientras que el 50-69% de los adultos de edad media tiene cifras > 200 mg/dl^{12,13}. Otros estudios realizados en España, en áreas geográficas limitadas, observan cifras de CT > 200 mg/dl aproximadamente en el 50% de los adultos y > 250 mg/dl en alrededor del 20%¹⁴⁻²⁰.

Las concentraciones de colesterol en la población están influidas por determinantes genéticos, ambientales y alimentarios, en especial la ingestión de grasas saturadas y en menor medida de colesterol.

Epidemiológicamente, la asociación entre hipercolesterolemia y otros FRCV es frecuente y se potencian entre sí. De esta forma se observa un gradiente ascendente en las cifras medias de presión arterial con el aumento de las cifras de CT sérico. Hasta un tercio de los pacientes que acuden a la consulta del médico de familia tienen dos FRCV y un 6% hasta tres, considerando la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el tabaquismo.

En el *estudio HISPALIPID*, realizado en Atención Primaria en el año 2003, el 25% de los pacientes que acuden a las consultas están diagnosticados de dislipemias. En este estudio, el 69% eran hipercolesterolemias, el 26% hiperlipemias mixtas y el 5% hipertrigliceridemias. El grado de tratamiento de las dislipemias es moderadamente alto (73%), pero el control es bajo, ya que sólo están controlados el 31-33% según el riesgo *Adult Treatment Panel III* (ATP III). El grado de control aumenta conforme disminuye el riesgo cardiovascular (RCV) de los pacientes²¹. Consistente con el estudio HISPALIPID, en otro amplio estudio realizado en Atención Primaria en España, dos tercios de los pacientes con dislipemias no están controlados y el grado de control aumenta según disminuye el RCV contrariamente a lo deseable²².

En prevención secundaria sólo se alcanzan objetivos de control (LDL < 100 mg/dl) en el 20% de los pacientes²³. Entre los factores asociados al mal control de las dislipemias figuran la sobreestimación del control real de los pacientes por parte de los médicos, la inercia terapéutica

clínica (conducta terapéutica más conservadora ante pacientes realmente mal controlados) y el incumplimiento terapéutico.

En población infantil, un grupo de estudios ha mostrado que aproximadamente el 21% de los escolares tiene un CT ≥ 200 mg/dl (Medrano et al, 2005).

Además, es importante señalar el problema de las hiperlipemias genéticas, que son frecuentes y llevan un elevado RCV, especialmente en población joven. Se estima que aproximadamente un 1-2% de la población padece hiperlipemia familiar combinada, y aunque no hay datos específicos para España, esto supondría en nuestro país entre 400.000 y 800.000 afectados (según la Red Temática en Hipercolesterolemias Genéticas en España, 2006).

A nivel internacional, las prevalencias y los valores promedio de lípidos en España son similares o algo más bajos a los observados en países occidentales, aunque la incidencia y la mortalidad por CI siguen siendo más bajas en España. Esta paradoja podría deberse a un mejor perfil lipídico (menor índice CT/HDL), a la influencia de la dieta mediterránea, o a otros factores protectores no bien conocidos.

Por último, la hipercolesterolemia se asocia a otros FRCV. Los diferentes factores de riesgo interactúan positivamente, de forma que el RCV, derivado de la exposición simultánea a varios de ellos, es superior al que cabe esperar por la simple suma del riesgo correspondiente a cada uno de ellos. Este efecto sinérgico de los FRCV, junto al origen multifactorial de la arteriosclerosis, hace que el tratamiento de las dislipemias se haga con un enfoque integral, teniendo en cuenta además de las cifras de lípidos el RCV total del paciente.

DEFINICIÓN DE LAS DISLIPEMIAS

Se entiende por dislipemia *cualquier alteración en los niveles de los lípidos en el plasma*, por exceso o por defecto. En la práctica clínica nos interesan las *hiperlipemias*, puesto que son uno de los principales FRCV para el desarrollo de la arteriosclerosis y de la ECV. Entendemos por hiperlipemia la presencia de concentraciones plasmáticas de CT, triglicéridos (TG), o de ambos a la vez, superiores a los valores considerados "normales" para la población general y por encima de los cuales la intervención es recomendable.

Hipercolesterolemia

La *dislipemia más frecuente e importante* por su trascendencia etiopatogénica en la ECV arteriosclerótica es la *hipercolesterolemia*, que se define como la elevación del CT y/o de las lipoproteínas que lo transportan en plasma. Esta elevación suele ocurrir por el incremento de colesterol ligado a LDL (c-LDL) o VLDL, y más raramente por quilomicrones, IDL y/o descenso del colesterol ligado a HDL (c-HDL).

Los criterios de definición de la hipercolesterolemia se describen en la tabla 1. De una forma práctica, y por razones de coste-efectividad de la intervención, se ha aceptado por consenso que las dos cifras que definen la hipercoleste-

Tabla 1. Criterios de definición de hipercolesterolemia (Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud [PAPPS])

Prevención primaria	
Normocolesterolemia	CT < 200 mg/dl c-LDL < 130 mg/dl
Hipercolesterolemia límite	CT 200-249 mg/dl c-LDL 130-159 mg/dl
Hipercolesterolemia definida	CT ≥ 250 mg/dl c-LDL ≥ 160 mg/dl
Prevención secundaria	
Hipercolesterolemia definida	CT > 200 mg/dl c-LDL ≥ 130 mg/dl

c-LDL: colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total.
Modificada de Villar F et al³⁴.

lema sean: 250 mg/dl de CT en prevención primaria (pacientes con ausencia de eventos cardiovasculares previos) y 200 mg/dl en prevención secundaria (pacientes que han sufrido un evento cardiovascular con anterioridad o son diabéticos).

En la práctica clínica habitual los niveles de CT se emplean para realizar el diagnóstico de hipercolesterolemia.

Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

Para establecer los objetivos de control y el tipo de intervención a realizar se emplean los niveles de c-LDL por ser un mejor predictor del riesgo coronario que el CT aislado. Para la población española, los valores de c-LDL < 130 mg/dl corresponderían a la normocolesterolemia, entre 130-159 mg/dl a la hipercolesterolemia límite y cifras ≥ 160 a la hipercolesterolemia definida.

El c-LDL transporta el colesterol del hígado a los tejidos periféricos. Valores moderados de c-LDL en determinadas enfermedades (diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad e hiperlipemia familiar combinada) pueden inducir a error en estos enfermos, al ser c-LDL de partículas pequeñas y densas, mucho más aterogénicas que el c-LDL normal.

En la actualidad, en base a la evidencia científica disponible, en la prevención de las ECV la tendencia es considerar que el c-LDL cuanto más bajo esté mejor. Cuando observamos la relación entre el c-LDL y el riesgo relativo (RR) para el desarrollo de enfermedad coronaria mediante regresión logarítmica, se observa que a medida que disminuyen los niveles de c-LDL se reduce linealmente el RR para cardiopatía coronaria, obteniendo beneficios en la reducción de c-LDL hasta 40 mg/dl que equivale a un RR = 1 (fig. 1). Estos datos sugieren que por cada disminución en los niveles de c-LDL de 30 mg/dl el RR para enfermedad coronaria disminuye proporcionalmente en un 30%²⁴.

Al observar la relación entre el c-LDL y el RR para ictus, se observa que por cada disminución en el c-LDL de 1 mmol/dl (30 mg/dl) el RR de ictus disminuye en un 20%²⁴.

Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

Asimismo se ha demostrado que el c-HDL es un potente predictor independiente de riesgo coronario, existiendo

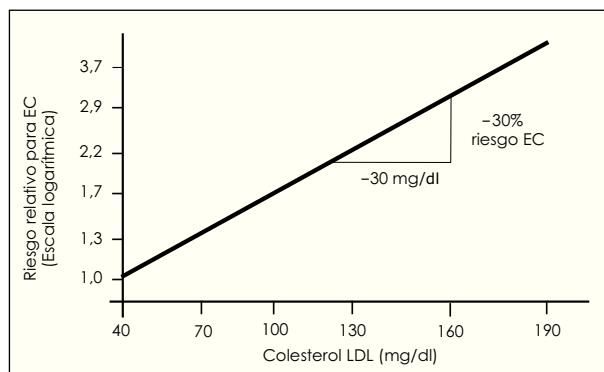


Figura 1. Relación entre el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el riesgo relativo para enfermedad coronaria (EC). Estos datos sugieren que por cada reducción de 30 mg/dl en LDL, el riesgo relativo para enfermedad coronaria se reduce proporcionalmente un 30%. Tomada de Grundy SM et al²⁴.

una relación inversa entre el riesgo de ECV y el c-HDL. Existe RCV elevado cuando los niveles de c-HDL son < 40 mg/dl en el varón y < 46 mg/dl en la mujer. En cambio el RCV disminuye si existen niveles de c-HDL > 60 mg/dl en ambos sexos. Además existe una relación inversa entre los niveles de TG y los niveles de c-HDL²⁵.

Se ha sugerido que los pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de c-HDL tienen un riesgo de CI similar al de los pacientes con concentraciones elevadas de c-LDL, y el nivel bajo de c-HDL incrementa el RCV independientemente del nivel de c-LDL²⁶. Las concentraciones del c-HDL pueden ser también el reflejo de otras lipoproteínas aterogénicas, como las VLDL. Los datos disponibles de un reciente metaanálisis²⁷ sugieren que simplemente aumentar la cantidad de circulante de c-HDL con tratamiento farmacológico no reduce el riesgo de acontecimientos de enfermedad coronaria, las muertes por enfermedades coronarias, o el total de muertes. Por otro lado, el tratamiento farmacológico para la elevación del c-HDL no es selectivo y la elevación de algunas partículas de HDL puede no ser beneficiosa. En cambio, existe una clara evidencia de la elevación del c-HDL con las modificaciones en el estilo de vida. Los resultados apoyan la reducción de c-LDL como principal objetivo para las intervenciones de modificación de lípidos.

Los mecanismos por los que el c-HDL proporciona protección contra el desarrollo de atherosclerosis no están bien definidos. Posiblemente, el c-HDL protege directamente a la pared vascular por el transporte de colesterol desde la pared arterial al hígado para su degradación. Otros mecanismos protectores incluyen la inhibición de la oxidación del c-LDL, la inhibición de moléculas de adhesión celulares y la producción de prostaciclinina, un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria²⁸.

Colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad

Recientemente se ha sugerido el uso del colesterol no-HDL (CT-c-HDL) que es una forma rápida y sencilla de estimar el riesgo a desarrollar ECV cuando el c-LDL no se puede

calcular por la fórmula de Friedewall. Es útil para definir objetivos terapéuticos cuando los TG > 200 mg/dl. Es un marcador de lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL y LDL). Ha de ser < 160 mg/dl en prevención primaria y < 130 mg/dl en prevención secundaria.

Índice colesterol total/colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad

El índice CT/c-HDL, índice aterogénico o índice de Castelli²⁹, se ha considerado como predictor de riesgo cardiovascular. Su valor debe ser inferior a 4,5, aunque no es un objetivo terapéutico primario.

Apolipoproteínas A y B

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la ApoB (componente de las LDL/VLDL/IDL) es superior al CT o al c-LDL para predecir el riesgo de ECV, las ApoA-1 (componente del c-HDL) son buenos predictores de CI y que la relación de ApoB/ApoA-1 es superior a la relación CT/c-HDL, o a la de c-LDL/c-HDL como índice general de riesgo.

Estatinas y ezetimiba³⁰ pueden reducir los niveles de la ApoB y la relación de ApoB/ApoA-1 de manera eficaz, y también aumentan los niveles de ApoA-1. El tratamiento guiado por las Apo debería ser más eficaz en la prevención de los eventos vasculares que el tratamiento guiado por el c-LDL, pero hasta que las determinaciones de las Apo no se realicen de forma rutinaria en Atención Primaria, *debemos seguir usando el c-LDL para establecer los objetivos de control de nuestros pacientes*.

Hipertrigliceridemia

Estudios recientes demuestran que los TG son un factor de riesgo independiente, incluso con concentraciones elevadas de c-HDL³¹. Los TG demuestran una asociación fuerte y positiva con la CI. La evidencia actual indica que su capacidad predictiva para el desarrollo de CI depende de la existencia asociada de otras fracciones lipídicas (c-HDL bajo), del tamaño de las partículas c-LDL (pequeñas y densas), así como de la enfermedad causante de la propia hipertrigliceridemia (diabetes tipo 2, obesidad abdominal, síndrome metabólico, hiperlipemia familiar combinada y disbetaipoproteinemia), por lo que siempre debe descartarse que la elevación de TG sea secundaria a otra enfermedad. Hoy sabemos por ensayos recientes realizados con fibratos y concretamente con gemfibrocilo (VA-HIT, Helsinki) que la reducción de las tasas de TG en sangre disminuye el riesgo coronario en prevención primaria y secundaria, aunque sea difícil de establecer en qué proporción esta reducción es imputable a la disminución de los TG y en cuál a la reducción –aunque es menor– del CT.

En la población española se aceptan como normales unos niveles de TG < 200 mg/dl. Se define la hipertrigliceridemia en prevención primaria cuando los TG ≥ 200 mg/dl y en prevención secundaria cuando los TG ≥ 150 mg/dl, con niveles de CT normales.

Cuando los TG > 1.000 existe riesgo de pancreatitis. Los niveles de TG entre 200-1.000 mg/dl incrementan el ries-

go coronario, especialmente cuando se asocian a hipercolesterolemia, a otras alteraciones en las fracciones lipídicas y son secundarias a otras enfermedades. Existe una relación inversa entre los niveles de TG y las cifras de c-HDL.

Dislipemias mixtas

Son las dislipemias que cursan con elevación simultánea de CT y de TG ≥ 200 mg/dl, respectivamente.

Este tipo de dislipemia es de especial importancia a la hora de establecer los objetivos de control y de tomar la decisión terapéutica a realizar, el tipo de alteración que predomine. Así, si predomina la elevación del CT sobre los TG, el tratamiento de elección son las estatinas. Si predominan los TG (cifras > 500 mg/dl) sobre el CT el tratamiento son los fibratos, y en ocasiones es necesario el tratamiento combinado, dependiendo del RCV del paciente. El objetivo primario del tratamiento será siempre el LDL y el secundario el colesterol no-HDL (muy útil si los TG > 200 mg/dl), especialmente cuando los niveles de c-LDL no se puedan determinar por la fórmula de Friedewald.

En muchas ocasiones se utilizan los valores de las distintas fracciones lipídicas, en distintas unidades (U), además de en mg/dl, en mmol/l. La conversión se haría con arreglo a los siguientes coeficientes:

1) CT, HDL y LDL: (mg/dl) × 0,0258 U = mmol/l, y a la inversa (mmol/l) × 38,66 U = mg/dl.

2) TG: (mg/dl) × 0,0112 U = mmol/l y a la inversa (mmol/l) × 88,54 U = mg/dl.

CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPEMIAS

Además de clasificar las dislipemias de una forma simple en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipemias mixtas, desde el punto de vista etiológico, las dislipemias se clasifican en primarias (sin causa evidente o genética) o secundarias. Ambas comparten alteraciones bioquímicas similares, por lo que su distinción se basará en la búsqueda de signos y síntomas propios de la enfermedad subyacente o acompañante y la existencia de agregación familiar.

Hiperlipemias primarias

Las hiperlipemias primarias pueden afectar a un 5% de la población, pudiendo encontrarse hasta en un 40% de los supervivientes de un infarto de miocardio.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1970 una clasificación, denominada fenotípica (tabla 2), que modificaba la de Fredrickson de 1963 y que, teniendo en cuenta la lipoproteína y el lípido aumentado, establecía seis categorías y aunque aún es empleada en la actualidad, su utilidad se ve limitada al no diferenciar entre dislipemias primarias y secundarias, ni entre las distintas enfermedades y fenotipos.

Aunque no debe utilizarse con fines diagnósticos –no confundir fenotipo con genotipo– tiene utilidad práctica en dos circunstancias:

1) Diagnóstico de disbetaipoproteinemia (enfermedad de la banda β ancha).

Tabla 2. Hiperlipemia: clasificación fenotípica de la OMS (1970)

Fenotipo	Lipoproteína aumentada	Lípidos aumentados
Tipo I	Quilomicrones	Triglicéridos
Tipo IIa	LDL (betalipoproteínas)	Colesterol
Tipo IIb	LDL y VLDL (betalipoproteínas y prebetalipoproteínas)	Colesterol y triglicéridos
Tipo III	IDL (beta ancha)	Colesterol y triglicéridos
Tipo IV	VLDL (prebetalipoproteínas)	Triglicéridos
Tipo V	VLDL y quilomicrones	Triglicéridos, a veces colesterol

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

2) Podemos diferenciar mediante el aspecto del suero dos fenotipos (I y V) que se expresan como hipertrigliceridemias graves ($> 1.000 \text{ mg/dl}$) pero que tienen un perfil aterogénico muy distinto, elevado en fenotipo V.

Otro sistema de clasificación es la *clasiación etiopatogénica*³² (tabla 3), que incorpora datos clínicos e intenta clasificar las hiperlipemias en virtud de defectos genéticos y patogénicos conocidos. Esta clasificación, de uso común, está basada en la identificación de formas primarias con una importante agregación familiar. A pesar de ello, debemos tener en cuenta que la expresividad es muy variable y depende en gran medida de interacciones gen-gen y gen-ambiente, siendo lo habitual una hiperlipemia multifactorial.

Las hiperlipemias primarias tienen un alto riesgo aterogénico intrínseco que exige siempre tratamiento intensivo, independientemente de la coexistencia de otros FRCV. Pueden afectar a un 5% de la población, pudiendo encontrarse hasta en un 40% de los supervivientes de un infarto de miocardio.

Se sospechará una dislipemia familiar ante: CT $> 300 \text{ mg/dl}$, antecedentes familiares de dislipemia o CI precoz o muerte súbita, hipertriglyceridemia $> 200 \text{ mg/ml}$ sin causa aparente, elevación conjunta de colesterol y TG aunque sea de forma moderada, y ante la presencia de xantomas, xantelasmias, arco corneal en gente joven, lipemia retinalis, pancreatitis de repetición y hepatomegalia.

Ante la sospecha de una hipercolesterolemia familiar debemos descartar causas secundarias de dislipemias, confirmar el diagnóstico genético del caso índice y realizar un

estudio familiar en cascada con la finalidad de elaborar un diagnóstico y un tratamiento precoz para minimizar el impacto de la ECV prematura en este tipo de pacientes.

Hiperlipemias secundarias

Las hiperlipemias secundarias a enfermedades suponen entre un 20-40% del total de las hiperlipemias. Su diagnóstico se basa en la coexistencia de una alteración lipídica y una enfermedad que potencialmente puede alterar el metabolismo lipídico (tabla 4)³³. El reconocimiento de estas formas de hiperlipemia es necesario porque constituyen, al igual que las primarias, un importante factor de riesgo coronario, y muchas veces se corrige al controlar la causa subyacente.

DESPISTAJE Y DIAGNÓSTICO DE LAS DISLIPEMIAS

Detección y despistaje de las hiperlipemias

De forma general no existe recomendación de cribado universal de la hipercolesterolemia. Casi todos los consensos aconsejan centrarse en detecciones oportunistas de casos (contacto casual del paciente con Atención Primaria por otro motivo) o en determinaciones de CT basadas en estrategias poblacionales o de alto riesgo.

No obstante, el Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medi-

Tabla 3. Clasificación etiopatogénica de las hiperlipemias primarias

Genotipo	Fenotipo	CT	TG	Herencia	Defecto	Frecuencia	RCV
Hipercolesterolemia poligénica	IIa	↑	N	Polygénica	Desconocido	5/100	++
Hipercolesterolemia familiar monogénica	IIa	↑↑	N	Dominante	Receptores LDL	Heterocigoto 1-2/1.000 Homocigoto 1/100.0000	+++++
Hiperlipemia familiar combinada	IIa, IIb, IV	N/↑	N/↑	Dominante	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 3-5/1.000	+++
Hiperaalfalipoproteinemia	IIa	↑	N	Dominante	↑ Apo-A1 ↓ PTEC	1/1.000	—
Disbetalipoproteinemia	III	↑	↑	Polygénica Recesiva	Apo-E	1/10.000	++++
Hipertriglyceridemia familiar	IV	N/↓	↑	Dominante	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 2/1.000	0 o +
Hiperquilomicronemia	I, V	N	↑↑↑	Recesiva	↓ LPL, ↓ PTEC	1/1000.000	0

Apo-A1: apolipoproteína A1; Apo-E: apolipoproteína E; CT: colesterol total; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteinlipasa; N: normal; PTEC: proteína transportadora de ésteres de colesterol; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

Modificada de Carmena R y Ordovás JM³².

Tabla 4. Hiperlipemias secundarias

Alteración lipídica	Causas secundarias
Hipercolesterolemia	Enfermedades endocrinológicas: hipotiroidismo, síndrome de Cushing Fármacos: corticoides, ciclosporina, azatioprina, progestágenos, diuréticos tiazídicos y de asa, anabolizantes hormonales, retinoides, inhibidores de las proteasas, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Enfermedades renales: síndrome nefrótico Enfermedades hepatobiliares: hepatocarcinoma, hepatopatía obstructiva/colestasis Otras causas: embarazo/lactancia, anorexia nerviosa, porfiria aguda intermitente
Hipertrigliceridemia	Enfermedades endocrinológicas: diabetes mellitus, hiperuricemia y gota, obesidad, síndrome del ovario poliquístico Fármacos: alcoholismo, anticonceptivos hormonales orales, estrógenos, tamoxifeno, diuréticos tiazídicos y de asa, bloqueadores beta, retinoides, inhibidores de las proteasas Enfermedades renales: insuficiencia renal crónica Enfermedades hepatobiliares: insuficiencia hepática Otras causas: embarazo/lactancia, gammaglobulinas monoclonales, lupus eritematoso sistémico, sida, estrés, sepsis, quemaduras
Hiperlipemia mixta	Enfermedades endocrinológicas: hipotiroidismo, obesidad, diabetes mellitus Fármacos: corticoides Enfermedades renales: síndrome nefrótico, trasplante renal Otras causas: gammaglobulinas monoclonales

Tomada de Rodríguez Arroyo LA³³.**Tabla 5. Detección de hiperlipemias**

	Prevención primaria
Detección de hipercolesterolemia	Población general: Hombres, antes de los 35 años Mujeres, antes de los 45 años Ambos, cada 5 años hasta los 75 años En > 75 años, sólo una vez si no se había determinado antes A cualquier edad si: Antecedentes familiares de ECV precoz o hiperlipemia Diabetes u otros FRCV: Hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad abdominal (> 102 cm hombre y > 90 cm mujer) Presencia de xantomas, xantelasmás, arco corneal < 45 años, lipemia <i>retinalis</i>
Detección de hipertrigliceridemia	Sospecha hipertrigliceridemia 1. ^a : pancreatitis, xantomas eruptivos, lipemia <i>retinalis</i> , suero opalescente Hipertrigliceridemia 2. ^a : alcoholismo Enfermedades asociadas y RCV: diabetes, hipertensión arterial, obesidad abdominal, insuficiencia renal crónica

ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.

Modificada de Villar F et al³⁴.

cina Familiar y Comunitaria (PAPPS)³⁴ y el Ministerio de Sanidad y Consumo establecen unos criterios de detección de hiperlipemias mínimos, sobre todo en prevención primaria (tabla 5). A los pacientes con ECV no es preciso realizarles ninguna prueba de detección y se les aplican estrategias de prevención secundaria.

Diagnóstico

Los niveles de lípidos tienen una acusada variabilidad, por lo que cualquier alteración en los niveles de colesterol o TG debe confirmarse. Para ello deben realizarse, al menos, dos determinaciones lipídicas diferentes, previas al diagnóstico de una dislipemia, estandarizando las condiciones analíticas, en un período de 2 a 8 semanas. Serán precisas sucesivas determinaciones en caso de que la diferencia sea superior al 25% para el CT o al 65% para los TG, hasta obtener dos consecutivas con una diferencia inferior a la mencionada, utilizando entonces su media aritmética para tomar decisiones de intervención. Una vez confirmada la hiperlipemia habrá de descartarse una causa secundaria de ésta.

El método recomendado para el diagnóstico es la extracción venosa, debiendo observarse lo más rigurosamente posible las recomendaciones de las Sociedades Españolas de Cardiología y de Arteriosclerosis, es decir guardando 12-14 horas de ayuno previo, habiendo seguido su dieta habitual las semanas anteriores, evitando el ejercicio intenso 24 horas antes, estar sentado por lo menos 5 minutos antes de la extracción, retrasar cualquier extracción por lo menos 3 semanas tras una enfermedad intercurrente leve o modificaciones dietéticas (vacaciones, navidades, etc.) o 3 meses tras cirugía, enfermedad o traumatismos graves, fin de embarazo o lactancia, etc. El CT y los TG se deben determinar por métodos enzimáticos, el c-HDL por técnicas de ultracentrifugación y precipitación y el c-LDL por la fórmula de Friedwald:

$$\text{c-LDL} = \text{CT} - (\text{c-HDL} + \text{TG}/5)$$

Esta fórmula sólo es válida si la concentración de TG no supera la cifra de 400 mg/dl. Cuando suceda esto utilizaremos el valor del colesterol no-HDL (colesterol no-HDL = CT - HDL). Tampoco debe utilizarse esta fórmula si el paciente tiene un genotipo ApoE2/2 o una hiper-

lipemia tipo III de Fredrickson, debiendo entonces determinarse de forma directa en un laboratorio especializado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970;41:1-211.
2. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971;74:1-12.
3. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: Framingham study. *Am J Med*. 1977;62:707-14.
4. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1979;90:85-91.
5. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995;76:69C-77C.
6. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 1992;152:1490-500.
7. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 1982;248:1465-77.
8. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol*. 1986;57:5G-10G.
9. Shepherd J, Cobe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
11. Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Giménez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726-9.
12. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
13. Villar Álvarez F, Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.com/web/contenidos/secciones/71/informe-sea-2007>
14. The WHO MONICA Project. A worldwide monitoring system for cardiovascular diseases: cardiovascular mortality and risk factors in selected communities. *World Health Stat Annu*. 1988;41(3-4):155-78.
15. Muñiz J, Juane R, Hervada J, López Rodríguez I, Castro Beiras A. Concentraciones séricas de colesterol en la población gallega de 40-69 años de edad. *Clin Invest Arterioscl*. 1991;3:143-8.
16. Aranda P, Villar J. Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Estudio Al-Andalus 90. Sevilla: Consejería de Salud; 1993.
17. Rodríguez JC, Calonge S, Bichara G. Prevalencia de los factores de riesgo de cardiopatía isquémica en la isla de Lanzarote. *Med Clin (Barc)*. 1993;101:45-50.
18. Masía R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Pavesi M, Covas J, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52:707-15.
19. García Closas R, Serra Majem L, Chacón Castro P, Olmos Castellvell M, Ribas Barba L, Salleras L. Distribución de la concentración de lípidos séricos en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:6-12.
20. Segura Fragoso A, Rius Mery G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:577-88.
21. Civera F, Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, et al. Estudio Hispalipid. *Clin Invest Arterioscl*. 2003;15 Supl 1:53-4.
22. Rodríguez-Coca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S, et al. Grado de control de la dislipemia en los pacientes españoles atendidos en atención primaria. Estudio LIPOCAP. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:226-38.
23. Tranche S, López I, Mostaza Prieto JM, Soler B, Mantilla MT, Taboada M, et al. Control de los factores de riesgo en prevención secundaria. Estudio PRESENAP. *Med Clin (Barc)*. 2006;38(5):250-9.
24. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Huntinghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
25. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison JR, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
26. Kannel WB. Status of risk factor and their consideration in antihypertensive therapy. *Am J Cardiol*. 1987;59:80A-90A.
27. Briel M, Ferreira-González I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009;338:b92.
28. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis*. 1999;144:285-301.
29. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996;124:S1-S9.
30. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6 (4):447-70.
31. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998;97:1029-36.
32. Carmena R, Ordovás JM. Hiperlipoproteinemias: clínica y tratamiento. Barcelona: Ediciones Doyma; 1999.
33. Rodríguez Arroyo LA. SEMERGEN.DOC dislipemias. Edicomplet. 2009:15-20.
34. Villar F, Maiques A, Brotons C, Troncal J, Banegas JR, Lorenzo A, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2007;39 Supl 3:15-26.