

DOCUMENTO DE COMISIÓN/GRUPO DE TRABAJO

Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018[☆]



Beatriz Candás Estébanez^{a,*}, Miguel Pocoví Mieras^b, Carlos Romero Román^c,
Juan Carlos Vella Ramírez^d, Margarita Esteban Salán^e,
María José Castro Castro^a, Enrique Rodríguez García^f, Teresa Arrobas Velilla^g,
Pilar Calmarza^h y José Puzo Foncillasⁱ

^a Bioquímica Clínica, Laboratori Clinic, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España

^b Área de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^c Complejo Universitario de Albacete, Albacete, España

^d Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^e Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España

^f Quality Control Director, VIRCELL SL

^g Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^h Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

ⁱ Hospital San Jorge de Huesca, Huesca, España

Recibido el 18 de febrero de 2019; aceptado el 5 de marzo de 2019

Disponible en Internet el 30 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Dislipidemias;
Dislipidemias
primarias;
Estrategia para el
diagnóstico de las
dislipidemias

Resumen Las dislipidemias son alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con concentraciones de lípidos alteradas, tanto por exceso como por defecto. Estas alteraciones están fuertemente asociadas con el proceso aterosclerótico, y se ha demostrado que el control de dichas alteraciones consigue disminuir la incidencia de episodios de origen isquémico. Diagnosticar las dislipidemias desde un punto de vista etiológico es muy importante, ya que el riesgo cardiovascular al que predispone cada una de ellas es diferente, dependiendo del tipo de lipoproteína que esté alterada y de su concentración. Por ello es de gran utilidad disponer de algoritmos diagnósticos sencillos que incluyan magnitudes del metabolismo lipídico disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos, con el fin de realizar el diagnóstico inicial del tipo de dislipidemia, en caso de poseer las herramientas diagnósticas adecuadas identificarla y, en caso contrario, disponer de la información apropiada para recomendar la ampliación del estudio en otro centro que disponga de los recursos necesarios para establecer el diagnóstico.

© 2019 AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Sociedad Española de Medicina de Laboratorio Comité Científico Comisión de Lipoproteínas y Enfermedades Vasculares.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: beatrizcandas@gmail.com, bcandas@bellvitgehospital.cat (B. Candás Estébanez).

KEYWORDS

Dyslipidaemia;
Primary
dyslipidaemia;
Strategy for diagnosis
of dyslipidaemia

Strategy for the diagnosis of dyslipidaemias

Abstract Dyslipidaemias are alterations in lipid metabolism that involve an excess, as well as a deficit, in lipid concentrations. These alterations are strongly associated with atherosclerosis, and it has been shown that its control reduces the incidence of episodes of ischaemic origin. Diagnosing dyslipidaemias from an aetiological point of view is very important, since the cardiovascular risk to which each one predisposes is different, and depends on the type of lipoprotein that is altered and its concentration. For this reason, it is very useful to have simple diagnostic algorithms that include the measurements of lipid metabolism that are available in most clinical laboratories in order to make the initial diagnosis of the type of dyslipidaemia. In the case of having the right diagnostic tools, identify it; and if not, to have the appropriate information to recommend the extension of the study in another centre with resources to establish the diagnosis

© 2019 AEBM-ML, AEFA y SEQC-ML. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las dislipidemias son alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con concentraciones de lípidos alteradas, tanto por exceso, situación conocida como hiperlipidemia, como por defecto, situación conocida como hipolipidemia. Las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas están fuertemente asociadas con el desarrollo del proceso aterosclerótico, tal y como se ha demostrado en numerosos estudios prospectivos, que muestran que existe una relación causal entre dichas alteraciones y el desarrollo de enfermedad cardiovascular¹⁻⁴. Además, en los últimos años se ha demostrado que la intervención en el control de dichas alteraciones consigue disminuir la incidencia de episodios de origen isquémico, sobre todo en lo que respecta al control de la concentración plasmática de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁵⁻⁷.

Sin embargo, a pesar de esto, no todas las dislipidemias son iguales. El riesgo cardiovascular al que predispone cada una de ellas es diferente, dependiendo del tipo de lipoproteína que esté alterada y de su concentración⁸⁻¹⁰. Asimismo, debe tenerse en cuenta que además de su importancia como factor de riesgo cardiovascular, el diagnóstico de las dislipidemias que son causa de otras enfermedades es igualmente importante, ya que pueden reflejar estados carenciales crónicos o identificar la causa de un proceso agudo, como en el caso de las pancreatitis en los síndromes de hiperquilomicronemia¹¹.

Para poder identificar el riesgo cardiovascular del individuo es necesario conocer la clasificación de las dislipidemias que, a grandes rasgos, se clasifican según su fenotipo lipídico o su etiología¹². De esta manera, podemos identificar 3 grandes grupos según el fenotipo lipídico¹³: hipercolesterolemias (se manifiestan con un exceso de la concentración plasmática de colesterol [CT]), hipertrigliceridemias (se manifiestan con un exceso de la concentración plasmática de triglicéridos [TG]), o dislipidemias mixtas (se manifiestan con un exceso de CT y TG). Las que se manifiestan tan solo con un aumento de la concentración de CT plasmático reciben el nombre de hipercolesterolemias puras. Cuando hay concentraciones disminuidas de lípidos plasmáticos se

denominan hipolipidemias, siendo la más frecuente la hipocolesterolemia.

Según la etiología las dislipidemias pueden clasificarse en primarias (cuyo origen reside en causas genéticas), y secundarias, en las que en su origen predominan los factores ambientales, otras enfermedades o trastornos¹⁴. En el diagnóstico etiológico de las dislipidemias se trata de averiguar si el origen predominante es primario o secundario, teniendo en cuenta que, en la mayoría de ellas, la alteración lipídica es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. El diagnóstico de las dislipidemias secundarias es de gran relevancia clínica, ya que pueden ser la manifestación de una enfermedad subyacente¹⁵.

Por todos estos motivos es necesario establecer unos criterios estándar para el correcto diagnóstico de las dislipidemias, aprovechando al máximo los medios disponibles de cada centro, y que proporcionen las herramientas diagnósticas para orientar el tipo de dislipidemia a partir de un perfil lipídico básico de laboratorio. Una vez orientada la dislipidemia, en caso de no disponer de las herramientas diagnósticas adecuadas para identificarla, puede convenirse ampliar el estudio en otro centro que disponga de los medios necesarios.

Objetivo y campo de aplicación

Proponer una estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias mediante la medición de magnitudes del metabolismo lipídico disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos con el fin de realizar el diagnóstico diferencial del tipo de dislipidemia, en caso de poseer las herramientas diagnósticas adecuadas identificarla y, en caso contrario, disponer de la información apropiada para recomendar la ampliación del estudio en otro centro que disponga de la tecnología necesaria para establecer el diagnóstico.

Definición e implicaciones de las dislipidemias

Las dislipidemias son alteraciones del metabolismo lipídico que cursan con concentraciones de lípidos alteradas, tanto

por exceso (hiperlipidemia) como por defecto, situación conocida como hipolipidemia. De manera más rigurosa es una alteración en el metabolismo lipídico que produce variaciones de las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas respecto a los percentiles 10 y 90 de la población general¹⁶. Hay que tener en cuenta que estas variaciones suelen ser asintomáticas en sus estadios iniciales, que cuentan con una gran prevalencia en los países desarrollados, y que su diagnóstico puede realizarse a partir de un análisis de rutina de laboratorio.

Su diagnóstico es importante, ya que su relación con la enfermedad cardiovascular es causal y presentan una gran morbimortalidad¹⁴.

Debe tenerse en cuenta que no todos los análisis de las lipoproteínas plasmáticas que se realizan en el laboratorio clínico están orientados a diagnosticar una dislipidemia; de hecho, la justificación de la solicitud del perfil lipídico es triple.

En primer lugar, dado que existen valores discriminantes universales de riesgo cardiovascular^{1,7} para las concentraciones plasmáticas de colesterol asociado a lipoproteínas plasmáticas y triglicéridos, se solicita el perfil lipídico como cribado en la población general.

En segundo lugar se justifica su solicitud para estimar el riesgo cardiovascular individual según las diferentes escalas de riesgo, como la escala *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) o en población mediterránea *Registre Gironí del Cor* (REGICOR). Sin embargo, no existe consenso universal, ya que existen varias recomendaciones en función del tipo de población y los factores de riesgo cardiovascular añadidos, según los cuales merece o no la pena calcular el riesgo⁴⁻⁹.

Por último, la tercera justificación es para el diagnóstico de las dislipidemias. En este caso las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas que se esperan han de ser las establecidas mediante los percentiles 10 y 90 de la población general, y teniendo en cuenta el sexo y la edad, y no mediante los valores discriminantes universales¹⁶.

Centrándonos en el riesgo cardiovascular, se ha de tener en cuenta que hay fundamentalmente 3 causas que están relacionadas con el riesgo cardiovascular: la historia familiar, los factores de riesgo cardiovascular y sobre todo del tipo de dislipidemia⁴⁻¹⁰. Es decir, que un individuo no tendrá el mismo riesgo cardiovascular si tiene una u otra dislipidemia, por lo que su diagnóstico está sobradamente justificado.

Consideraciones previas para el diagnóstico de las dislipidemias

Antes de establecer una estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias es necesario tener en cuenta varios factores de la fase premetrológica. Por un lado, deben mantenerse controladas todas aquellas fuentes de variabilidad biológica intraindividual. Existen algunas condiciones que afectan a la concentración de lipoproteínas, siendo las más importantes: la falta de ayuno, el ejercicio, el embarazo y la lactancia, la ingesta de alcohol, otras enfermedades, enfermedad cardiovascular reciente, el consumo de tabaco y el tratamiento farmacológico¹⁵. Por tanto, antes de tratar de establecer un diagnóstico se debe tener conocimiento de si

existen estas fuentes de variabilidad, y en caso de existir, evaluar su influencia. Si la sospecha de dislipidemia es razonable debe valorarse la interacción farmacológica y, si fuese posible, eliminar el fármaco en el momento del análisis de lipoproteínas.

Por otro lado, existe una fuente de variación también premetrológica debida a la variabilidad biológica intraindividual. Esta es la debida a la homeostasis dentro del propio individuo. Por ello, para evitar fluctuaciones debidas a este proceso, debe confirmarse el primer resultado con una nueva extracción y un nuevo análisis en un tiempo de al menos 2 semanas¹⁵. También es importante mantener al paciente con su dieta habitual y peso estable durante las 2 semanas previas al análisis, realizar las extracciones de sangre en la misma postura y suspender cualquier medicación no imprescindible. Si ha sufrido una enfermedad leve debería transcurrir al menos un tiempo de 3 semanas para la extracción. El análisis debe realizarse tras 12 horas de ayuno¹⁵. Se deja aparte la evaluación de la hipertrigliceridemia posprandial, cuyo valor semiológico ha recibido en los últimos años un gran interés, ya que aún no existe consenso en su inclusión en el perfil lipídico.

Además, deben tenerse en cuenta las fuentes de variabilidad metrológica. Estas incluyen el empleo de métodos validados frente a un método de referencia definitivo y que genere resultados fácilmente trazables y transferibles, así como una imprecisión, un sesgo y error de medida máximo permitido. Todos estos conceptos se detallan en el documento de la comisión *Recomendaciones para la estandarización de la medida de lípidos y lipoproteínas* publicado en el año 2018. Paralelamente a este documento se ha publicado un documento de consenso entre varias sociedades, la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, Sociedad Española de Aterosclerosis, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, que recoge todos estos aspectos y cuyo título es *Homogeneización de los valores del perfil lipídico*, al que se puede acudir para consultar estos aspectos y se puede encontrar en la Web de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, donde está accesible para los socios.

Todas estas consideraciones hacen que sea necesaria la medición de la concentración plasmática de las lipoproteínas en 2 ocasiones distintas para confirmar la dislipidemia.

Valores de referencia para el diagnóstico de las dislipidemias

Los valores de referencia para el diagnóstico de las dislipidemias merecen un apartado especial y deben diferenciarse de los valores discriminantes empleados en la práctica clínica para el cribado de la población de las guías *National Cholesterol Education Program*, *National Institute for Health and Care Excellence*, *European Atherosclerosis Society* y los valores discriminantes para el cálculo de riesgo individual (SCORE, REGICOR). Es imprescindible disponer de los valores de referencia para realizar el diagnóstico de las dislipidemias, pero también de los discriminantes, por lo que incluir ambas informaciones en el informe de laboratorio clínico sería ideal.

Los valores de referencia para el diagnóstico de las dislipidemias dependen en gran medida del tipo de población

Tabla 1 Percentiles para la concentración plasmáticas de magnitudes lipídicas en población española sin dislipidemia extraídos del estudio DRECE

Sexo	Edad (años)	CT (mg/dl)		HDL (mg/dl)		LDL (mg/dl)		TG (mg/dl)	
		p90	p95	P10	p90	p90	p95	p90	p95
Mujeres	5-12	209	219	43	76	129	140	109	134
	13-19	204	228	43	72	116	128	106	118
	20-29	226	248	42	77	160	171	131	163
	30-39	234	249	42	75	182	198	139	173
	40-49	259	271	43	80	183	200	161	163
	50-59	284	304	44	80	188	201	199	241
Hombres	5-12	209	222	44	79	133	145	100	122
	13-19	185	197	37	64	127	143	121	147
	20-29	237	250	36	64	145	163	201	249
	30-39	264	293	34	64	154	166	290	400
	40-49	268	283	33	65	175	191	279	338
	50-59	274	286	35	70	200	211	263	336

Fuente: Gómez-Gerique et al.¹⁶.

que se trate, de la edad y del sexo. Es importante tener en cuenta este punto, ya que la aterosclerosis provocada por las dislipidemias constituye la primera causa de muerte en los países desarrollados, pero comparando las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en España con las de otros países se observa que las de nuestro país son relativamente bajas. Para la población española disponemos de unos valores de referencia basados en el cálculo de percentiles p5 y p95 por edad y sexo. Para el cálculo de estos valores participaron 4.787 personas (2.324 hombres y 2.463 mujeres) seleccionadas aleatoriamente, estratificadas por edad y sexo, con un rango de edad de 5-60 años y representativas del total de la población española de estas características, durante un periodo de 2 años¹⁶.

Dado que las dislipidemias familiares monogénicas comienzan en la edad infantil, es muy importante para poder realizar un diagnóstico precoz disponer de unos valores establecidos para esta franja de edad. Ante la sospecha clínica de una dislipidemia en población pediátrica debe realizarse el estudio del perfil lipídico, especialmente si existen antecedentes familiares.

En el caso particular de pacientes hospitalizados lo ideal es esperar a que se resuelva el motivo del ingreso y realizar el estudio en condiciones fisiológicas.

La [tabla 1](#) muestra los percentiles del estudio DRECE (dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España) para población española por sexo y edad¹⁶.

Clasificación de las dislipidemias

Para realizar una correcta estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias es importante conocer su clasificación y las características fundamentales de cada una para identificarlas correctamente y empezar el tratamiento farmacológico en los casos que sea necesario.

Las dislipidemias pueden clasificarse desde el punto de vista del fenotipo lipídico o de la etiología. Desde el punto de vista del fenotipo lipídico (basadas en la clasificación de Fredrickson-OMS) pueden clasificarse como

hipercolesterolemias solo si hay un aumento de colesterol plasmático, hipertrigliceridemias si solo hay un aumento de triglicéridos plasmáticos, o dislipidemias mixtas si hay un aumento de ambas magnitudes lipídicas. También deben tenerse en cuenta las hipolipidemias, que cursan con concentraciones disminuidas de lípidos en plasma.

Actualmente la clasificación etiológica es más interesante. Según esta clasificación podemos clasificar las dislipidemias en primarias si en cuyo origen predominan las causas genéticas, o secundarias, en las que predominan los factores ambientales u otros trastornos o enfermedades. En el diagnóstico etiológico de las dislipidemias el objetivo es identificar si el origen es primario o secundario, considerando siempre que en la mayoría de ellas la alteración de los lípidos es una interacción de factores genéticos con ambientales.

Clasificación de las dislipidemias según su etiopatogenia⁷

Dislipidemias primarias

Su desarrollo se debe principalmente a una causa genética y afectan a entre un 5-10% de la población general. La mayoría son de origen poligénico, es decir, que su aparición se debe a la presencia de numerosas variantes genéticas (SNPs), y las diferencias interindividuales se deben a la exposición a determinados factores dietéticos, médicos o ambientales que marcarían la diferencia en la expresión de la dislipidemia a igualdad de susceptibilidad genética. Sin embargo, también existen dislipidemias causadas por mutaciones en un solo gen, las denominadas monogénicas y que exhiben un patrón de herencia mendeliana de tipo autosómico dominante, codominante o autosómico recesivo.

Dislipidemias primarias poligénicas: son las más habituales y se deben a la presencia de numerosas variantes genéticas (SNPs fundamentalmente).

Dentro de ellas podemos destacar: la hipercolesterolemia poligénica, la hiperlipidemia familiar combinada y la hipertrigliceridemia poligénica.

Tabla 2 Hiperlipemias primarias de origen monogénico

Dislipidemias primarias	Gen/genes	Fenotipo	Rcv	Rasgos
Monogénicas				
<i>Hipercolesterolemias</i>				
Hipercolesterolemia familiar	LDLR	(HC) (IIa)	ECV +++	Xantomas Xantelasmas Arco corneal ECV precoz
Apo B-100 defectuosa familiar	APOB	(HC) (IIa)	ECV +++	
Hipercolesterolemia asociada a PCSK9	PCSK9	(HC) (IIa)	ECV +++	-
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	LDLRAP1	(HC) (IIa)	ECV +++	-
Hiperlipoproteinemia (A)	Lpa	(HC) (IIa)	ECV +++	-
Hipercolesterolemia asociada a sistosterolemia	ABCG5 y ABCG8	(HC) (IIa)	ECV +++	Xantomas Arco corneal ECV precoz
Deficiencia de colesterol-7-alfa-hidroxilasa	CYP7A1	(HC) (IIa)	ECV +++	-
Hiperalfalipoproteinemia-déficit CEPT	CEPT	(HC) (IIa)	-	-
Hiperlipemias mixtas				
<i>Disbetalipoproteinemia familiar</i>	APOE	(HC y HTG) (IIa, IIb IV)	ECV +++	Xantomas palmares Xantomas eruptivos
<i>Deficiencia de lipasa ácida lisosomal A</i>	LIPA	(HC y HTG)	ECV ++	Xantomas tuboeruptivos xantelasmas
Hipertrigliceridemia familiar				
<i>Déficit familiar de lipoproteín-lipasa</i>	LPL	QM, HTG	Pancreatitis ++	Pancreatitis Xantomas tuberosos
<i>Déficit de ApoC-II, de ApoA-V, de GPIHBP1, de LMF1</i>	APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1	HTG, QM	Pancreatitis +++	Xantomas eruptivos Lipidemia retinalis

Entre paréntesis muestran los fenotipos clásicos establecidos por Fredrickson.

ECV: enfermedad cardiovascular; HC: hipercolesterolemia; HTG: hipertrigliceridemia; QM: hiperquilomicronemia.

Dislipidemias primarias monogénicas: suelen cursar con concentraciones extremas de colesterol o triglicéridos, y en el caso de las hipercolesterolemias se asocia a una historia familiar de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica precoz y cursan con signos y síntomas característicos, como los xantomas eruptivos, xantelasmas o arco corneal en menores de 45 años.

Dentro de ellas podemos destacar: las hipercolesterolemias monogénicas, las hiperlipidemias mixtas monogénicas, las hipertrigliceridemias monogénicas, las hipolipidemias primarias y las hipertrigliceridemias primarias.

A continuación se muestran 3 tablas donde se resume la clasificación de las dislipidemias según el punto de vista etiológico, actualizada con las últimas consideraciones publicadas recientemente¹⁷⁻²¹. La [tabla 2](#) recoge las principales hiperlipidemias primarias de origen monogénico.

A continuación se muestran las hipolipidemias primarias monogénicas [tabla 3](#).

Por último, en la [tabla 4](#) se muestran las hiperlipidemias primarias poligénicas, que son las más frecuentes y cuya manifestación tiene una base genética y una base ambiental.

Dislipidemias secundarias

Las dislipidemias secundarias son aquellas que se deben a factores ambientales o a malos hábitos higiénico-dietéticos o a la presencia de otra enfermedad.

Identificarlas es muy importante, ya que si se identifica la causa subyacente puede corregirse, y porque puede poner de manifiesto una enfermedad no diagnosticada, como el hipotiroidismo o las hepatopatías. Además, constituyen un factor de riesgo *per se*, ya sea de enfermedades coronarias o de pancreatitis. Y por último, y no menos importante, porque es necesario para confirmar o descartar una hiperlipidemia primaria, ya que los cuadros clínicos son similares pero la aterogenicidad y el riesgo cardiovascular que comporta tener una dislipidemia primaria siempre es mayor. Aunque

Tabla 3 Hipolipidemias primarias de origen monogénico

Dislipidemias primarias (continuación)	Gen/genes	Fenotipo	RCV	Rasgos
Monogénicas				
<i>Hipocolesterolemias</i>				
Hipoalfalipoproteinemia familiar	APOA	HDL disminuido	ECV +++	ECV precoz
Deficiencia familiar de HDL y enfermedad de Tangier	ABCA1	HDL disminuido, LDL disminuido, TG elevado	-	Organomegalia
Deficiencia de lecitina colesterol acil tranferasa (LCAT)	LCAT	HDL bajo, LDL normales, altas de TG	-	-
Déficits primarios de ApoB: abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia	APOB	Hipocolesterolemia - Hipotrigliceridemia	-	Abetalipoproteinemia: retraso mental, esteatosis, coagulopatía, neuropatía Hipobetalipoproteinemia: parece protección frente al RCV
Hipotrigliceridemias				
<i>Déficit de APOCIII</i>	APOCIII	TG disminuido	Disminución RCV	-
<i>Mutaciones de ANGPTL3 y ANGPTL4</i>	ANGPTL3 y ANGPTL4	Hipotrigliceridemia grave	-	-

Fenotipos clásicos establecidos por Fredrickson.

DLP: dislipidemia; ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular.

Tabla 4 Dislipidemias primarias de origen poligénico

Dislipidemias primarias	Gen/genes	Fenotipo	Rcv	Rasgos
Poligénicas				
<i>Hipercolesterolemias</i>				
Hipercolesterolemia poligénica	Múltiples genes herencia familiares primer grado < 10%	(HC) IIa	ECV +++	-
Hiperlipidemia familiar combinada	Múltiples genes, incremento síntesis ApoB	ApoB elevada, VLDL pequeñas, HDL disminuido	ECV +++	Cardiopatía isquémica familiar
<i>Hipertrigliceridemias</i>				
Hipertrigliceridemia familiar poligénica	GWAS, APOCII, APOAV, APOAIV	TG elevados, HDL disminuido, asociación con apoB baja	ECV ++	50% familiares primer grado Tg similares QM si factores estresantes

Entre paréntesis muestran los fenotipos clásicos establecidos por Fredrickson.

DLP: dislipidemia, ECV: enfermedad cardiovascular. QM: hiperquilomicronemia.

Tabla 5 Principales causas de dislipidemia secundaria

Hipercolesterolemia IIa	Hiperlipidemia mixta (IIb y III)	Hipertrigliceridemia (I, IV y V)	HDL bajo (hipoalfalipoproteinemia)
Hipotiroidismo	Síndrome nefrótico	Diabetes mellitus	Obesidad
Síndrome nefrótico	Disgammaglobulinemias	Obesidad	Diabetes mellitus
Trasplante renal	Hipotiroidismo	Alcoholismo	Tabaquismo
Gammapatías	Diabetes mellitus	Hepatitis aguda	
Colestasis	Obesidad	Insuficiencia renal crónica	
Porfiria aguda intermitente	Gammapatías	Trasplante renal	
Anorexia nerviosa		Síndrome de Cushing	
		Lupus eritematoso	
		Pancreatitis aguda	
		Quemaduras	
Fármacos			
Progestágenos		Glucocorticoides	Bloqueadores beta
Ciclosporinas		Anticonceptivos orales	Anticonceptivos orales
Tiacidas		Fenitoína	Glucocorticoides
Corticoides		Inhibidores de proteasas	Tiacidas
Andrógenos		Isotretinoína	Inhibidores de proteasas
Amiodarona			

Entre paréntesis se muestran los fenotipos clásicos establecidos por Fredrickson.

en la dislipidemia secundaria en muchos casos podría estar indicada la administración de fármacos hipolipemiantes, será siempre prioritario el tratamiento y control previo de la enfermedad de base, así como una corrección de los hábitos.

Existen numerosas situaciones que pueden dar lugar a una dislipidemia secundaria. Es importante tenerlas en cuenta, ya que facilitan el diagnóstico, la instauración del tratamiento y la correcta evaluación del riesgo cardiovascular del paciente.

En la [tabla 5](#) se muestran las principales dislipidemias secundarias. Una vez identificada una de las causas que provoca la dislipidemia, debe tratarse si es posible y también emplear las tablas de cálculo de riesgo cardiovascular (REGICOR, SCORE) para establecer el riesgo del paciente. El uso de estas tablas está muy extendido y se emplea en numerosas situaciones, exceptuando la existencia de las dislipidemias primarias que *per se* confieren al individuo un riesgo muy elevado.

Estrategia general en el diagnóstico de las dislipidemias

Teniendo en cuenta lo comentado en los anteriores apartados, se propone una estrategia general para el diagnóstico de las dislipidemias.

En los últimos años ha sido controvertido el establecimiento de los perfiles lipídicos para el cribado de la

población general, especialmente si la concentración de colesterol plasmático no supera el valor discriminante para riesgo cardiovascular, 200 mg/dl (5,2 mmol/l). Sin embargo, más recientemente se ha recomendado incluir en el perfil general de bioquímica, también en prevención primaria de la aterosclerosis, la medición de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, HDL y triglicéridos¹. Aprovechando esta situación actual, establecida para el cálculo del riesgo cardiovascular individual, es posible disponer de estos resultados, que de estar alterados podrían indicar la existencia de una dislipidemia.

Para el diagnóstico de una dislipidemia hay que disponer inicialmente de la concentración plasmática de CT, colesterol de HDL y triglicéridos y calcular colesterol de LDL. En cuanto al cálculo del colesterol LDL se recomienda emplear la fórmula de Friedewald, teniendo en cuenta sus limitaciones²²⁻²⁵, principalmente que no se puede utilizar cuando la concentración de TG es superior a 400 mg/dl y que a partir de una concentración de TG superior a 200 mg/dl de TG ya comienza a infraestimarse la concentración de colesterol LDL.

En cuanto a la medición de la concentración de colesterol no-HDL, si bien es útil para la estimación del riesgo cardiovascular, para el diagnóstico de una dislipidemia no lo es tanto, al no aportar información sobre el tipo de lipoproteína que vehiculiza el colesterol y su tamaño. En la [figura 1](#) se muestra un esquema de este proceso.

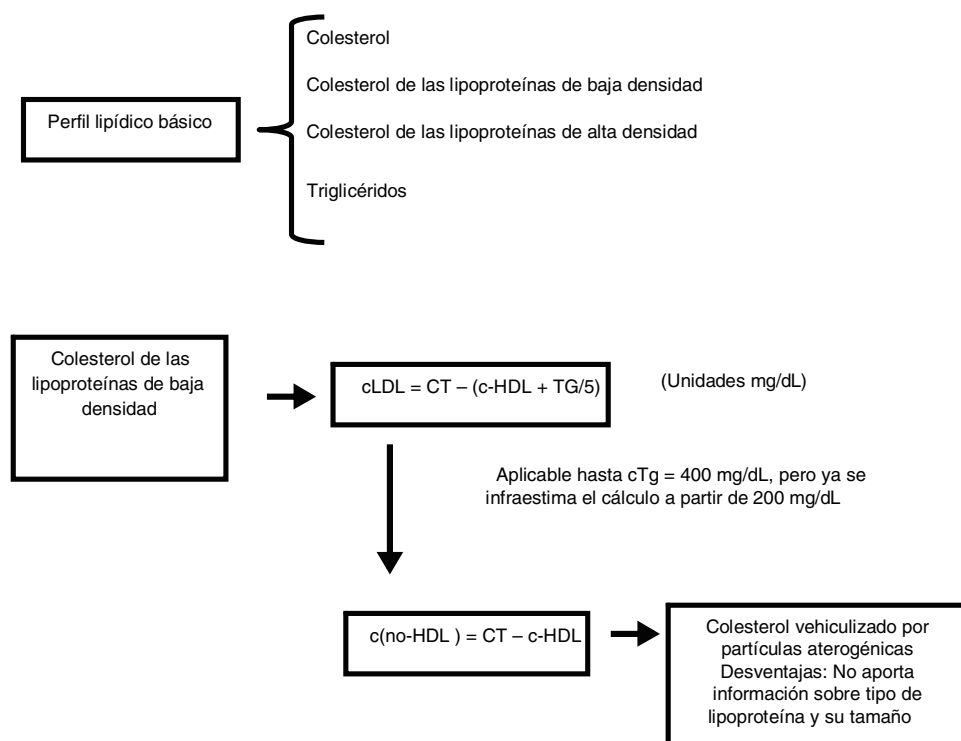


Figura 1 Perfil lipídico básico para el diagnóstico de una dislipidemia.

CT: concentración plasmática de colesterol; cLDL: concentración de colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad; TG: concentración de triglicéridos.

Como ya se ha comentado para establecer un diagnóstico de dislipidemia deben valorarse los resultados del perfil lipídico mediante comparación con los valores de referencia de la población general, expresados mediante los p10 y p90 teniendo en cuenta el sexo y la edad, y no mediante valores discriminantes de riesgo cardiovascular. Tal y como se ha comentado, es interesante consultar el documento de consenso entre varias sociedades titulado *Homogeneización de los valores del perfil lipídico* al que se puede acudir para consultar los valores discriminantes de riesgo cardiovascular.

Una vez se dispone de los resultados del perfil lipídico básico en ayunas, se debe confirmar por segunda vez sin realizar modificaciones en los hábitos del paciente en un periodo de 2 o 3 semanas posteriores. Además, es necesario revisar la historia clínica del paciente para descartar situaciones que confieran un riesgo cardiovascular añadido o que orienten hacia una posible dislipidemia primaria. Si los resultados se confirman podemos establecer el diagnóstico de *dislipidemia*.

El siguiente paso consiste en la clasificación etiológica. Lo indicado es empezar por descartar una dislipidemia secundaria, que es la más frecuente.

Para ello, además de la anamnesis del paciente, útil sobre todo para descartar la dislipidemia secundaria a la administración de fármacos, puede ser necesario ampliar el análisis de otras magnitudes bioquímicas para evaluar las funciones tiroidea, renal y hepática principalmente.

En el caso de confirmar la presencia de una dislipidemia secundaria debe calcularse el riesgo cardiovascular asociado a la misma y, de ser posible, comenzar el tratamiento,

sea o no farmacológico. En estos casos puede ocurrir que se descubra una enfermedad subyacente y a través de la corrección de la misma que se resuelva la dislipidemia. El riesgo cardiovascular asociado dependerá del tipo de dislipidemia secundaria y tendrá que tenerse en cuenta el tipo de lipoproteínas que se encuentran aumentadas y su concentración para valorar su aterogenicidad. En términos generales la corrección de la concentración de colesterol LDL ha de ser prioritaria, siempre y cuando no estemos ante una hipertrigliceridemia grave^{1,6-10}.

Cuando no se pueda evidenciar una causa secundaria de dislipidemia esta debe orientarse como una *dislipidemia primaria*. Es interesante realizar la mayor aproximación posible al tipo de dislipidemia de cara al cálculo del riesgo asociado a la misma e instauración del tratamiento precoz.

En la [figura 2](#) se muestra el esquema para la estrategia del diagnóstico de las dislipidemias.

Tal y como se muestra en la [figura 2](#) se propone estudiar el metabolismo lipídico mediante un primer análisis. Una vez identificadas alteraciones de las lipoproteínas se debería consultar la historia clínica del paciente para descartar situaciones que confieran un riesgo cardiovascular añadido, como antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de alteraciones en el metabolismo lipídico o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura.

Posteriormente, se debe confirmar la existencia de la alteración mediante un segundo análisis para evitar factores premetrológicos que hayan podido interferir. Es en este momento cuando se puede hacer el diagnóstico de dislipidemia.

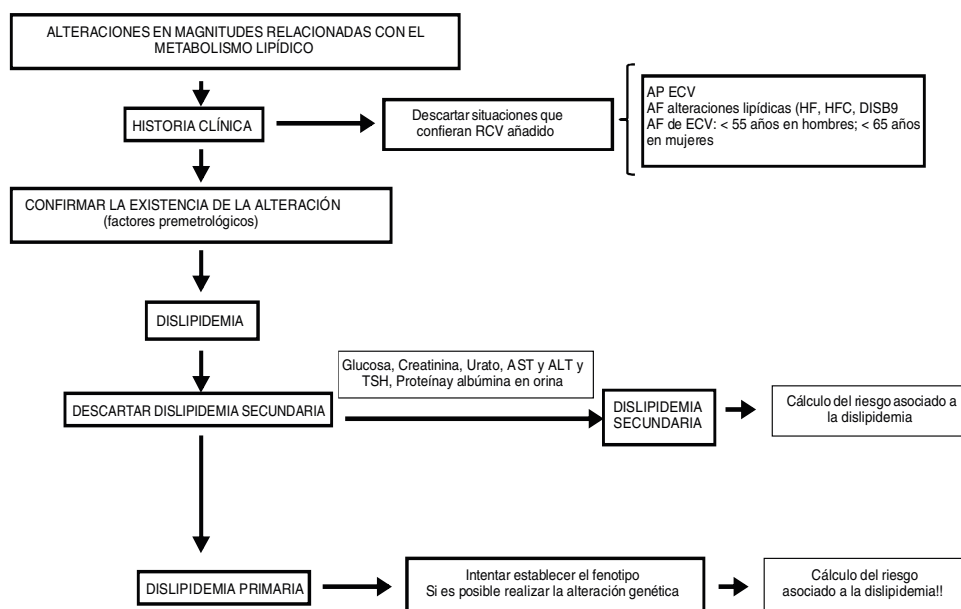


Figura 2 Estrategia general para el diagnóstico de las dislipidemias.

AF: Antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; DISB: disbetalipoproteinemia; HF: hipercolesterolemia familiar; HFC: hipercolesterolemia familiar combinada; RCV: riesgo cardiovascular.

Debe realizarse una analítica más completa de acuerdo a la clínica del paciente para descartar dislipidemias secundarias. Si se confirma que es una dislipidemia secundaria, entonces debe calcularse el riesgo asociado para llevar a cabo el tratamiento oportuno. Si no existen causas que hagan sospechar de la existencia de una dislipidemia secundaria, entonces debe tratarse como primaria. En este momento debe intentarse establecer el fenotipo de la misma, y si es posible la causa genética asociada para poder establecer el riesgo vinculado a la misma.

Estrategia particular en el diagnóstico de las dislipidemias primarias

Una vez orientada la dislipidemia hacia una etiología primaria es importante saber de qué clase se trata ya que, dependiendo de la lipoproteína alterada, el riesgo es diferente. La medición de la concentración de colesterol, cLDL, cHDL y triglicéridos plasmáticos, y su valoración frente a los valores de referencia de la población sana recomendados anteriormente por edad y sexo, pueden orientar el diagnóstico del tipo de dislipidemia.

A continuación se propone un esquema algoritmo para el diagnóstico de cada una de las dislipidemias, teniendo en cuenta que una vez orientada cada una de ellas, la comisión dispone de documentos específicos para cada una donde se profundiza individualmente.

Primero se plantea un posible algoritmo diagnóstico para las hipercolesterolemias primarias. Este esquema trata de ser tan solo un algoritmo que permita actuar con agilidad. Si se necesita más información pueden consultarse los

documentos monográficos de la comisión de cada dislipidemia en particular.

Hipercolesterolemias primarias

Tal y como se muestra en la [figura 3](#) se parte de un algoritmo de decisión en función de la concentración de colesterol de LDL. Dependiendo de esta concentración se puede orientar la hipercolesterolemia como hipercolesterolemia familiar homocigota, heterocigota o como hipercolesterolemia poligénica. Dependiendo en qué situación se esté puede ser necesario realizar el diagnóstico molecular de HF mediante la secuenciación de varios genes (hipercolesterolemias monogénicas), o profundizar en la historia del paciente y realizar la medición de apoB para identificar una hipercolesterolemia poligénica.

En el caso de que estén aumentados 2 tipos de lipoproteínas, y se hayan descartado causas secundarias de dislipidemia, es necesario seguir el diagnóstico de una dislipidemia mixta monogénica ([fig. 4](#)).

Dislipidemias mixtas monogénicas

En el caso que solo encontremos un aumento de los triglicéridos plasmáticos se plantea el algoritmo diagnóstico expresado en la [figura 5](#).

Hipertrigliceridemias primarias

En un primer momento es necesario analizar la clínica del paciente y tener en cuenta que las hipertrigliceridemias monogénicas son muy poco frecuentes. Sin embargo, dada su gravedad, es importante identificarlas ya que comportan

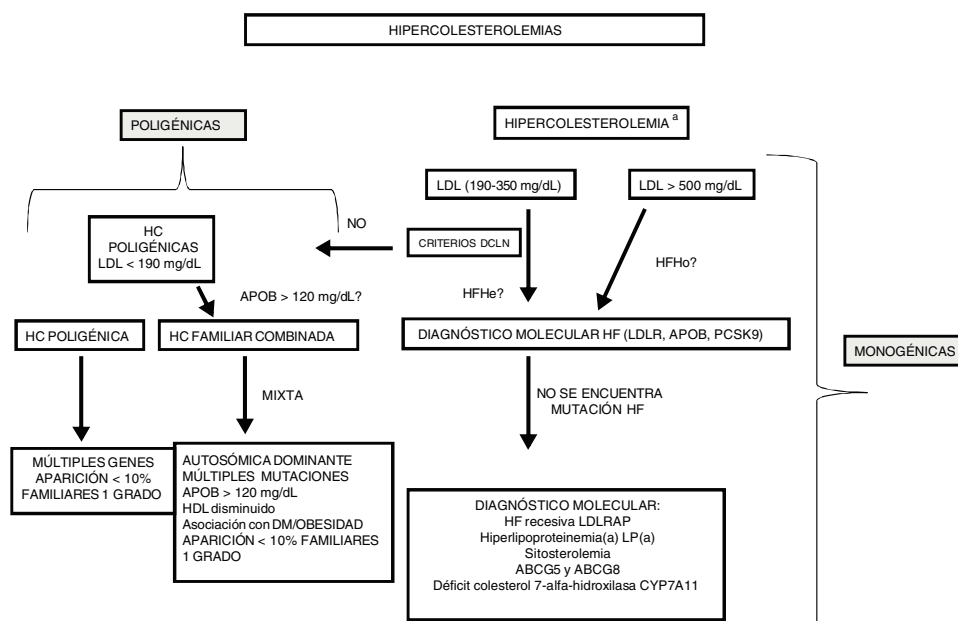


Figura 3 Propuesta para el diagnóstico de las hipercolesterolemias primarias en el laboratorio clínico.

DCLN: criterios Duth Lipid Clinic Network.

^a Recomendaciones para el diagnóstico de las hipercolesterolemias monogénicas (recomendación, 2014). Comisión de lipoproteínas y enfermedades vasculares.

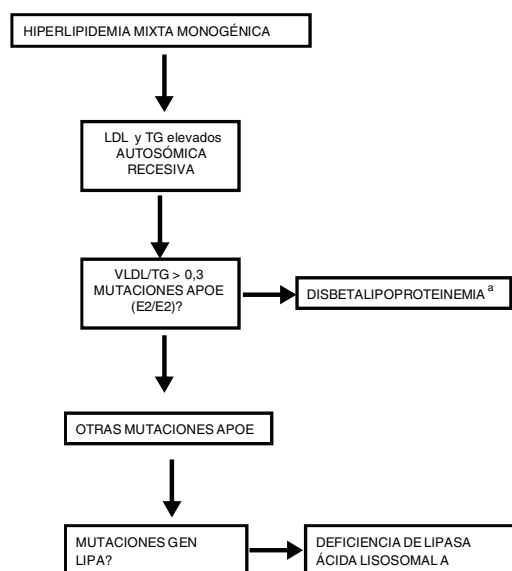


Figura 4 Propuesta para el diagnóstico de las hiperlipidemias mixtas monogénicas en el laboratorio clínico.

^a Recomendaciones para el diagnóstico de la disbetalipoproteinemia (2006). Comisión de lipoproteínas y enfermedades vasculares.

un riesgo aumentado de pancreatitis. Es importante partir del análisis de la concentración de triglicéridos en ayunas y valorarla. Según las últimas guías clínicas de hipertrigliceridemia una concentración de triglicéridos superior a 10 mmol/l, con un LDL por debajo del p95 de la población general, y sin causas secundarias de dislipidemia, orienta a una hipertrigliceridemia monogénica. Por otro lado, si esto no es así, probablemente se esté frente a una hipertrigliceridemia poligénica, mucho más frecuente y de la que es

interesante estudiar algunas variantes genéticas, especialmente heterocigosis combinadas.

Finalmente, se encuentran las hipolipidemias primarias. Pueden ser de causas nutricionales (secundarias), tal y como se ha comentado anteriormente, o primarias, es decir, debidas a un defecto genético. El algoritmo diagnóstico parte de la base de encontrar concentraciones inferiores o muy inferiores a los percentiles establecidos para la población general. Se puede hablar de 2 entidades fundamentalmente:

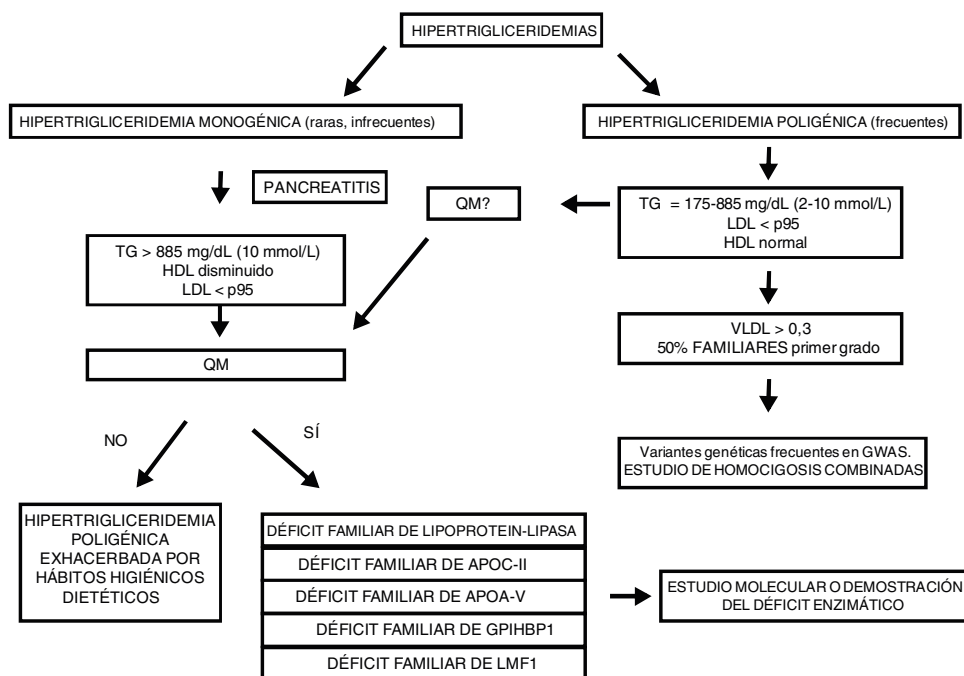


Figura 5 Propuesta para el diagnóstico de las hipertrigliceridemias primarias en el laboratorio clínico.

QM: presencia de quilomicrones; TG: concentración plasmática de triglicéridos.

que presentan una concentración de HDL disminuida o hipoalfalipoproteinemias, o hipobetalipoproteinemias. En el primer caso existe un riesgo añadido a la dislipidemia, ya que la concentración de HDL está disminuida hasta el

punto que puede ser indetectable (déficit familiar de ApoA1, Tangier o deficiencia de la enzima lecitín colesterol acil transferasa si la concentración de LDL también se encuentra disminuida).

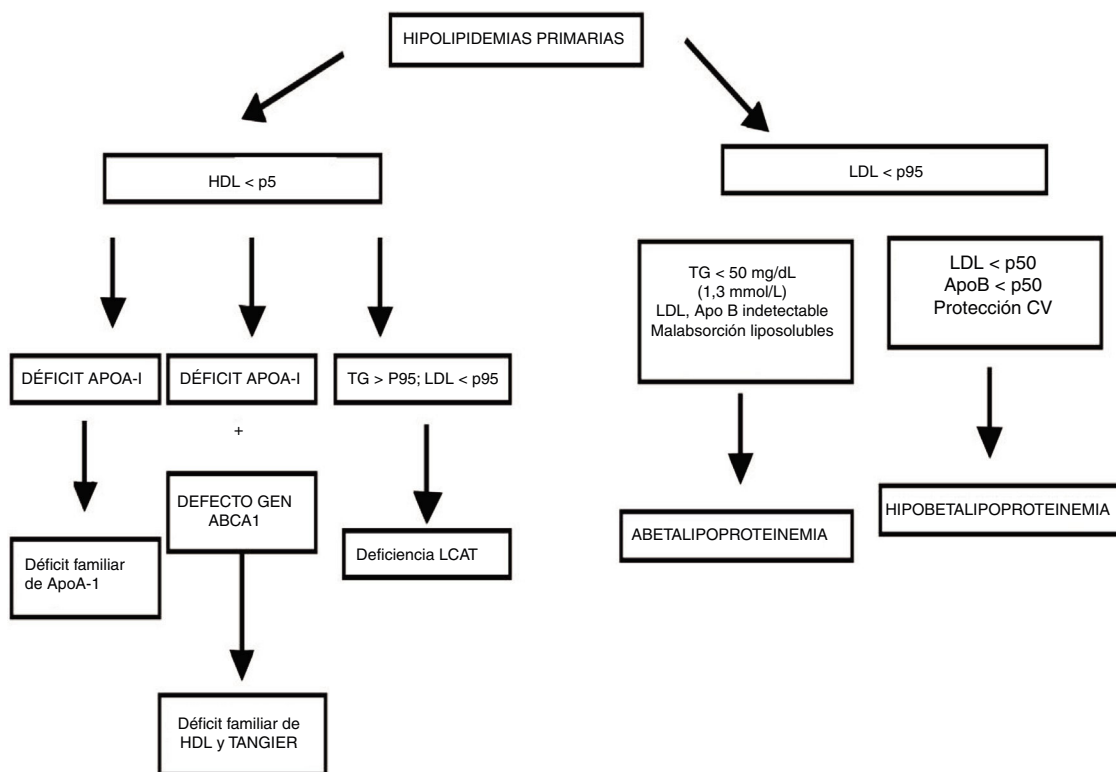


Figura 6 Propuesta para el diagnóstico de las hipolipidemias primarias en el laboratorio clínico.

En el caso de los déficits parciales de apoB (hipobetalipoproteinemia) existe un riesgo disminuido de enfermedad cardiovascular, y no comporta problemas al individuo, sino una mejora, pero en el caso de las apobetalipoproteinemia existe un riesgo de malabsorción de vitaminas liposolubles que puede ser muy perjudicial (fig. 6).

Hipolipidemias primarias

Recomendaciones

Las dislipidemias son el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no todas son igualmente aterogénicas, por lo que su identificación es necesaria y el laboratorio clínico desempeña un papel fundamental. Es clave mantener controladas las fases premetrológica y metrológica, y además disponer de los valores de referencia adecuados para su diagnóstico.

1. Ante una sospecha de dislipidemia se ha de repetir el análisis tras al menos 2 semanas. Una vez confirmado, debe estudiarse su historia clínica personal y familiar, ya que ayuda en el diagnóstico de una dislipidemia primaria.
2. Ante una sospecha de dislipidemia lo primero es descartar una etiología secundaria, ya que es lo más frecuente. Su diagnóstico es importante para calcular el riesgo asociado a la misma.
3. Una vez descartada la etiología secundaria debe orientarse como una dislipidemia primaria. En este caso debe estudiarse su historia familiar y, dependiendo de la magnitud alterada, orientar el diagnóstico de la dislipidemia primaria.
4. Si se sospecha que se trata de una hipercolesterolemia primaria realizar el diagnóstico diferencial entre hipercolesterolemia familiar heterocigota, hipercolesterolemia familiar combinada e hipercolesterolemia poligénica.
5. Las pruebas genéticas para el diagnóstico de las dislipidemias deben solicitarse dentro de la estrategia diagnóstica adecuada. Si no es así, la eficiencia diagnóstica disminuye y dejan de ser coste-efectivas.

Bibliografía

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
2. Esteban Salán M, Aguilar Doreste JA, Gómez Gerique JA, Romero Román C, Castro Castro MJ, Calmarza Calmarza P, et al. Lipoproteína (a): factor de riesgo emergente de enfermedad cardiovascular. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Lipoproteínas y Enfermedades Vasculares. Documentos de la SEQC*. 2013;39-46.
3. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40:195-211.
4. Adhyaru BB, Jacobson TA. New cholesterol guidelines for the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A comparison of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines with the 2014 National Lipid Association recommendations for patient centered management of dyslipidemia. *Cardiol Clin*. 2015;33:181-96.
5. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106:3143-421.
6. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(4):585-667.
7. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217 Suppl 1:S1-44.
8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein H, Noel Bairey Merz, Blum CCB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 Suppl 2:S1-45.
9. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 25 Suppl 2:S49-73.
10. Feeman WE Jr. Refining the american guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;383:599.
11. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370:1422-31.
12. Vaucher J, Marques-Vidal P, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. Population and economic impact of the 2013 ACC/AHA guidelines compared with European guidelines to prevent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35:958-9.
13. Ray KK, Kastelein JJP, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: A comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35:960-8.
14. Lobos JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría E, Pedro Armario, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipidemias. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2015;32:83-91.
15. Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, Leary ET, Myers GL. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins. *Labmedicine*. 2008;39:481-90.
16. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin*. 1999;113:730-5.
17. Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, Kennedy BA, Cao H, Zou GY, et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet*. 2009;18:4189-94.
18. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA, et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:1916-26.
19. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res*. 2011;52:189-206.
20. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard NG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:655-66.

21. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem.* 2010;56:977–86.
22. Oliveira MJ, van Deventer HE, Bachmann LM, Warnick GR, Nakajima K, Nakamura M, et al. Evaluation of four different equations for calculating LDL-C with eight different direct HDL-C assays. *Clin Chim Acta.* 2013;423:135–40.
23. Deventer HE, Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, et al. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem.* 2011;57:490–501.
24. Stein EA. Measuring LDL-cholesterol: For old and new calculations, is there an optimal formula? *Clin Chem.* 2014;60:1466–8.
25. Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement. *J Clin Lipidol.* 2011;5:264–72.