



## ACTITUD ANTE PACIENTES CON DISLIPEMIA

---

### **José Luis Díaz Díaz**

*Servicio de Medicina Interna D- H. Abente y Lago. C. H. U. Juan Canalejo. A Coruña*

### **Rosa M<sup>a</sup> Argüeso Armesto**

*Sección de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. C. H. Xeral - Calde. Lugo*

### **INTRODUCCION**

Los trastornos del metabolismo lipídico han pasado de ser "rarezas intelectuales", que no epidemiológicas, hace unas décadas, a uno de los campos de la medicina de mayor investigación y desarrollo dada la indiscutible vinculación de muchos de ellos junto a otros "factores de riesgo cardiovascular" (FRCV) con el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones, males propios de sociedades industrializadas. La creciente y necesaria información acumulada ha ido pareja al desarrollo de múltiples recomendaciones y guías de práctica clínica promulgadas desde distintos estamentos y sociedades para estandarizar el manejo de tales trastornos.

La presente no pretende ser una guía de práctica clínica al uso en la medida en que no hay una revisión sistemática de "pruebas", no se exponen niveles de evidencia ni se gradúan las recomendaciones pues son aspectos ya analizados en otras guías de mayor relevancia. Puede resultar útil sin embargo, resumir sus planteamientos y adaptar su contenido a la realidad de nuestra práctica médica habitual facilitando al clínico una herramienta útil en la siempre compleja toma de decisiones sin perder en ningún momento el pretendido rigor.



### ALGUNOS CONCEPTOS...

- Aunque **dislipemia** (dislipidemia) no está recogido en el diccionario de la RAE ha sido propuesto por múltiples autores y parece adecuado para incluir en un término, trastornos que cursan con alteraciones cuantitativas (hiperlipoproteinemias o hipolipoproteinemias) o cualitativas (hiperApoB ...) de los lípidos circulantes.
- **Dislipemia aterogénica** viene a denunciar una situación de especial riesgo cardiovascular (RCV) caracterizada por cifras de HDL bajas y triglicéridos elevados con o sin elevación de LDL; es un panorama típico de pacientes con trasfondo de insulinoresistencia especialmente obesos, diabéticos (dislipemia diabética) y los clasificados como síndrome metabólico.
- **Hiperlipoproteinemia** (hiperlipemia), término estadístico y arbitrario, se aplica a situaciones en las que hay una elevación de lípidos plasmáticos por encima del percentil 90 o 95, considerándose como tal para población occidental cifras de colesterol  $\geq 240$  mg/dL y/o de triglicéridos mayores de  $\geq 200$  mg/dL; ATP-III sin embargo, habla de normalidad cuando las cifras de triglicéridos son  $< 150$ mg/dL <sup>(1)</sup>. En general, todos esos valores varían en función de la edad y sexo, entre otros, tal y como se puede objetivar en los datos del estudio DRECE, referidos a población española a principios de los 90 (TABLA I) <sup>(2)</sup>. Además, en el campo que nos compete *lo normal no es exactamente lo deseable* y a tal efecto se han definido niveles de colesterol plasmático  $< 200$ mg/dL a partir nuevas evidencias <sup>(3-5)</sup>.
- Consideramos que alguien presenta **hiperalfalipoproteinemia** cuando tiene cifras de cHDL superiores al percentil 90 de individuos de su mismo grupo de edad y sexo, con valores de cLDL  $< 150$  mg/dl y triglicéridos  $< 200$  mg/dl <sup>(6,7)</sup>

TABLA I: modificada de Gomez-Gerique et al <sup>(2)</sup>







Sexo	Edad	CT (mg/dL)		HDL (mg/dL)		LDL (mg/dL)		TGL (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	202
	50-59	284	304	44	80	188	201	199	241
Varones	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
TOTAL		250	268	39	73	73	187	178	236



### ¿ SON UTILES LAS CLASIFICACIONES ?

- Pueden parecer sólo una herramienta académica pero se antojan muy interesantes en el razonamiento clínico a desarrollar ante un paciente con dislipemia. Al igual que ante un paciente con insuficiencia cardíaca abundamos en la búsqueda de cardiopatía subyacente, sería un planteamiento simplista y poco riguroso el aceptar hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia como diagnósticos finales más que como expresión de un trastorno subyacente que debemos intentar definir (primario o secundario) aunque en muchos casos precisemos de tecnología no incluida en el catálogo de los laboratorios "asistenciales" que apoyan la labor del clínico.
- La **clasificación de Fredrickson** (TABLA II) <sup>(8)</sup>, hoy en desuso, está basada en la separación electroforética de las lipoproteínas y la apariencia del suero incubado a 4° C. Aunque no debe utilizarse con fines diagnósticos – no confundir fenotipo con genotipo- tiene utilidad práctica en dos circunstancias:
  1. Diagnóstico de Disbetalipoproteinemia (enfermedad de la banda  $\beta$  ancha)
  2. Podemos diferenciar mediante el aspecto del suero dos fenotipos (I y V) que se expresan como hipertrigliceridemia severa (> 1000mg/dL) pero que tienen un perfil aterogénico muy distinto, elevado en fenotipo V.

TABLA II: modificada de Fredrickson <sup>(8)</sup>

TIPO	LIPOPROTEINA	SUERO 4° C		COLESTEROL	TRIGLICERIDOS
I	Quilomicrones	Capa sobrenadante cremosa Infranadante claro		N/↑	↑↑↑↑
IIa	LDL	Claro		↑...↑↑↑	N
IIb	LDL VLDL	Turbidez variable		↑↑	↑↑
III	IDL	Turbio ± <u>Anillo</u> fino cremoso superior		↑↑	↑↑↑
IV	VLDL	Muy turbio y uniforme		N/↑	↑↑
V	VLDL Quilomicrones	Capa sobrenadante cremosa Infranadante turbio		N/↑	↑↑↑↑

- La **clasificación etiológica**, de uso común, está basada en la identificación de formas primarias (TABLAS III y IV) con una importante agregación familiar y el conocimiento de diversos trastornos y fármacos que pueden dar lugar a una hiperlipemia secundaria (TABLA V). 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.



# GUIAS CLÍNICAS DE LA SOCIEDAD GALLEGA DE MEDICINA INTERNA

## Actitud ante pacientes con dislipemia

TABLA III: Hiperlipoproteinemias primarias

FENOTIPO / GENOTIPO		PREVALENCIA	GENETICA	Colesterol	TGL (mg/dL)	RASGOS	ATEROGENESIS	INICIO	
HIPERCOLESTEROLEMIA	<b>Hiperalfalipoproteinemia</b>	8% (↑↑ Japón)	Variable: HAD, poligénica... Deficiencia familiar LH, CETP	LDL < 150 HDL > p90	< 200	Asintomática	¿? Puede cambiar a IIa	Variable	
	<b>Hipercolesterolemia Poligénica</b>	2%	Desconocida (10% afectados) Pobre aclaramiento de LDL	LDL > p95	Normales	Muy raros	++	2ª década	
	<b>Hipercolesterolemia Familiar</b>	Hetero 1/500 Homo 1/10 <sup>6</sup>	Cr.2 - HAD (50% afectados) > 800 mutaciones gen RLDL	CT 250-600 Homo.600-1200	Normales; puede >250	Xantomas +++ Xantelasmas Arco corneal	++++	Al nacer	
	<b>ApoB Defectuosa Familiar</b>	Variable..racial? 1/300-700	Cr.19 - HAD (50% afectados) 3 mutaciones gen ApoB	CT 250-400	Normales; Posible > 250	Xantomas ++ Xantelasmas Arco corneal	+++	Infancia	
	Otras "raras": <b>Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva (HAR), Sitosterolemia, PCSK9, CYP7A1</b>								
	<b>Hiperlipemia Familiar Combinada</b>	2%	Heterogénea y desconocida HAD (50% afectados) ↑ síntesis VLDL y ApoB	CT > p90 ↑ApoB	Aquí normal	Xantomas + Xantelasmas Arco corneal	+++ asociado a DM, HTA, insulinorresistencia, obesidad...	2ª década	
MIXTA	<b>Hiperlipemia Familiar Combinada</b> (fenotipo IIb) CT > p90 y Tgl > p90								
	<b>Disbetalipoproteinemia</b> (fenotipo III)	Homo 1% Expresión 1/10 <sup>3</sup>	HAR Genotipo E2/E2 (Arg <sub>158</sub> → Cys) ↑ VLDL-β (IDL, residuales)	300-500 ↓HDL	300-1000	X.palmares X.tuboeruptivos Xantelasmas Arco corneal	+++ asociado a DM, alcohol, obesidad, hipotiroidismo	2ª década; a veces en infancia	
HIPERTRIGLICERIDEMIA	<b>Hiperlipemia Familiar Combinada</b> (fenotipo IV) CT normal ; Tgl > p90 (200-400)								
	<b>Hipertrigliceridemia Familiar endógena</b> (fenotipos IV-V)	0.5-1%	Desconocida HAD (50% afectados) ↑ síntesis ↓ catabolismo VLDL	CT y LDL normales	IV < 750 V > 1000	Si fenotipo V X. eruptivos + Pancreatitis ++ Lipemia retinalis	+ asociado a DM, insulinorresistencia, HTA, gota, obesidad	2ª década	
	<b>Hiperquilomicronemia Familiar</b> (Hipertrigliceridemia Familiar Exógena) (fenotipo I) <i>por déficit</i>	LPL Mutación 1/500 Expresión 1/10 <sup>6</sup>	Cr.8- HAR > 50 mutaciones ↓ catabolismo Qm	CT normal.. hasta 1000 ↓LDL,HDL	500-5000 ↑ Qm	X. eruptivos ++ Lipemia retinalis Pancreatitis + ↑ Hígado, bazo	NO	Infancia	
apoC-II Expresión 1/10 <sup>6</sup>	Cr.19- HAR > 10 mutaciones ↓ catabolismo Qm								



TABLA IV: Hipolipoproteinemias primarias

TRASTORNO		GENETICA	Colesterol	TGL	RCV	RASGOS
HIPOALFALIPOPROTEINEMIAS	<b>Enfermedad de Gaucher</b>	HAR. Cr.1 gen GBA	<u>Homocigoto:</u> ↓↓HDL, ↓LDL, ↑TGL <u>Heterocigoto (1%):</u> ↓HDL, ↔LDL y TGL		↑	Hepatoesplenomegalia Adenomegalias Lesiones óseas
	<b>Enfermedad de Tangier</b>	HAR Cr.9 gen ABC1	↓↓CT,HDL LDL N ó ↓	N ó ↑	↑	Hipertrofia amigdalар (naranja) Hepatoesplenomegalia Adenomegalias
	<b>ApoAI</b> <small>Milano, Zaragoza</small>	Cr.11	↓CT,HDL	↑	↓?	
	<b>Déficit de LCAT</b>	Cr.16	↓↓HDL	↑	¿?	Ojo de pez Anemia normocrómica Insuficiencia renal
<b>Hipobetalipoproteinemia</b>		HAD	↓LDL	↔	↓?	Asintomáticos
<b>Abetalipoproteinemia</b>		HAR	↓↓↓ CT, LDL	↓↓	¿?	Esteatorrea Malabsorción vitaminas Ataxia, miopatía, polineuritis... Retinitis Acantocitosis



TABLA V: Dislipemias secundarias

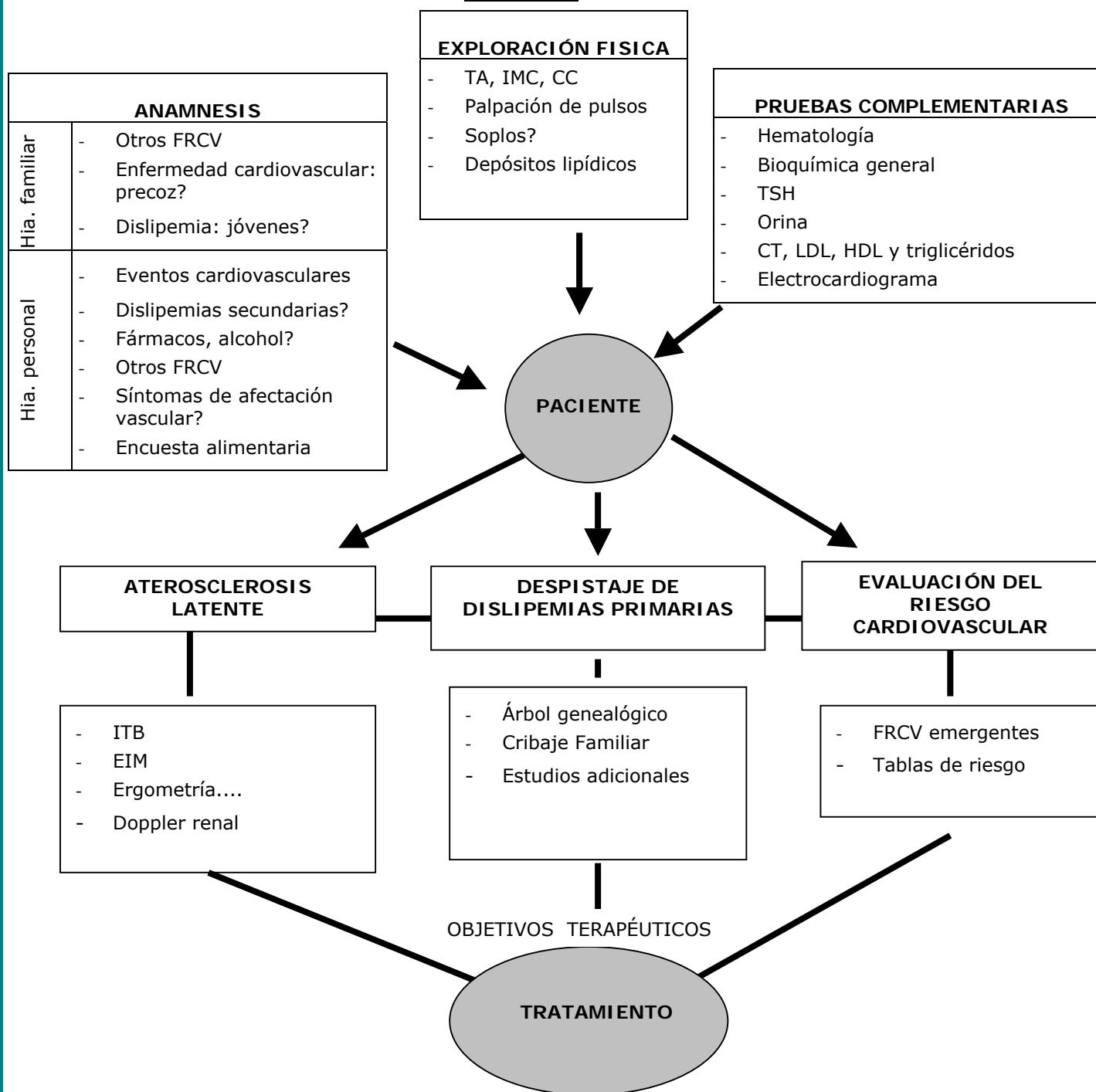
FENOTIPO	TRASTORNO	TRATAMIENTO
I	DM-1 no tratada (inactivación de LPL)	- Insulina
	<u>Otros:</u> LES, pancreatitis aguda, gammapatías	
IIa	Hipotiroidismo (50%)	- Tiroxina
	Síndrome nefrótico: ↑ Lp(a)	- Tratamiento etiológico y estatinas - Rabdomiolisis con fibratos o ac nicotínico
	<u>Oros:</u> trasplante renal, gammapatías, anorexia nerviosa, colestasis (LpX), hepatoma, porfirias (PAI)	
	<u>Fármacos :</u> andrógenos, corticoides, Inductores de microsomas, amiodarona y ciclosporina	
IIb	Obesidad	- Dieta y ejercicio
	<u>Otros:</u> síndrome nefrótico, hipotiroidismo, gammapatías, trasplante renal	
	<u>Fármacos :</u> anticonceptivos orales (↑ gestágenos), tiacidas, corticoides	
III	DM-2 mal controlada	- Hábitos saludables→ antidiabéticos (glitazonas)→ estatinas y/o fibratos
	<u>Otros:</u> hipotiroidismo (desenmascara una Disbetalipoproteinemia) y gammapatías	
IV	DM-2 mal controlada	- Hábitos saludables→ antidiabéticos (glitazonas)→ estatinas y/o fibratos
	Obesidad (insulinorresistencia )	- Dieta y ejercicio
	Alcohol (↓ NAD →↓oxidación ac. grasos)	- Abstinencia
	<u>Otros:</u> síndrome de Cushing, acromegalia, hiperuricemia-gota, insuficiencia renal crónica, trasplante renal, gammapatías, hepatitis aguda.	
	<u>Fármacos :</u> anticonceptivos orales (↑estrógeno ↓gestágenos), betabloqueantes, corticoides, Ac retinóico, inhibidores de proteasas	
V	DM-2 mal controlada (si coexiste con defectos lipoprotéicos)	Hábitos saludables→ antidiabéticos → fibratos
<u>Otros:</u> alcoholismo, gammapatías		
FENOTIPO B	<u>Perfil:</u> LDL pequeñas y densas, ↓HDL, TGL <u>Trastornos:</u> DM mal controlada, obesidad,	
Hipoalfa	DM2, dieta rica en HC y baja en grasas, obesidad, tabaquismo, betabloqueantes, retinoides, gestágenos...	



### EVALUACION DEL PACIENTE CON DISLIPEMIA

- **EVALUACION INICIAL:** debemos seguir una sistemática (GRAFICO- I) que permita aproximarnos al trastorno subyacente y su riesgo cardiovascular para finalmente definir objetivos y optimizar el tratamiento.

**GRAFICO-I**





- En la **anamnesis** es necesario recoger:
  - **Historia familiar:**
    - \* *Eventos cardiovasculares*, especialmente precoces (< 55 años en varones y < 65 años en mujeres): útil para reconocer familias de riesgo especial no reconocido en tablas de riesgo y, para puntuación en criterios diagnósticos Med-Ped para hipercolesterolemias monogénicas.
    - \* Presencia y proporción de *dislipémicos* entre familiares de primer grado: ayuda a definir el patrón de herencia y puntúa en criterios Med-Ped
  - **Historia personal:**
    - \* Coexistencia de *otros factores de riesgo cardiovascular* clásicos: diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial.
    - \* *Enfermedad cardiovascular* o historia de pancreatitis documentada
    - \* *Sintomatología* sugestiva de afectación de cualquier eje vascular y/o alteraciones digestivas
    - \* Trastornos responsables de *hiperlipemias secundarias*
    - \* *Fármacos* hiperlipemiantes y *tóxicos* (alcohol)
    - \* *Cronología* de la dislipemia: fecha de inicio, cifras máximas sin tratamiento...
    - \* *Encuesta alimentaria* : pueden ser válidas el recuerdo de 24 horas, cuestionario de frecuencia, registro de ingesta con pesada de alimentos durante varios días y el autoregistro de 5-7 días.
- En la **exploración física** debemos ser meticulosos en la búsqueda de
  - *Otros factores de riesgo* cardiovascular: medición del índice de masa corporal, circunferencia de cintura y tensión arterial
  - *Aterosclerosis latente*:
    - \* Palpación de pulsos arteriales: carotídeos, femorales, poplíteos, pedios y tibiales posteriores
    - \* Auscultación de soplos: cardíacos, carotídeos, abdominales y femorales.
  - *Depósitos lipídicos* sugestivos de hiperlipemia primaria: xantomas (planos, tuberosos, tendinosos, palmares, eruptivos), xantelasmas (poco específicos) y arco corneal (menores de 45 años)
- La **pruebas complementarias iniciales** deben incluir:
  - *Perfil analítico completo*: hematología y bioquímica. Completado con la determinación de *TSH* y *orina* permite el despistaje general de dislipemias secundarias
  - *Perfil lipídico* que incluya al menos colesterol total, HDL colesterol y triglicéridos. La muestra debe obtenerse en ayuno de al menos 12 horas, tras 5-10 minutos de reposo sentado y extracción sin torniquete <sup>(9)</sup>. Con ello podemos calcular además:
    - \* **LDL colesterol**: como método de rutina se acepta la estimación indirecta a través de la fórmula de Friedewald <sup>(10)</sup>:
      - **LDLc = colesterol total - triglicéridos/5**





Desestima el valor de IDL y por lo tanto no es aplicable cuando los triglicéridos exceden de 400 mg/dL; en este caso se debe hacer una estimación directa.

- \* Colesterol no HDL: marcador de lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL y LDL). Util para definir objetivos terapéuticos (no superior a 30 mg/dL sobre objetivo LDL) cuando los triglicéridos superan los 200 mg/dL <sup>(1)</sup>

- $\text{Colesterol no HDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL colesterol}$

- \* Índice aterogénico o de Castelli <sup>(11)</sup>: considerado como predictor de riesgo cardiovascular. Su valor debe ser inferior a 4,5 aunque no es un objetivo terapéutico primario.

- $\text{Colesterol total} / \text{HDL colesterol}$

- \* Conversión de unidades

- *Colesterol total, HDL y LDL*:

- unidades US (mg/dL) → x 0,0258 u. SI (mmol/L)
- unidades SI (mmol/L) → x 38,66 u. US (mg/dL)

- *Triglicéridos*:

- unidades US (mg/dL) → x 0,0112 u. SI (mmol/L)
- unidades SI (mmol/L) → x 88,54 u. US (mg/dL)

- *Electrocardiograma*: debe formar parte de la evaluación inicial. Además de aportar datos sobre isquemia miocárdica, en hipertensos puede informar sobre la existencia de hipertrofia ventricular, considerado hoy FRCV emergente.

- La realización de exploraciones complementarias a la **búsqueda de aterosclerosis latente** no debe ser rutinaria, quedando relegada a situaciones especiales en las que el juicio clínico lo exija como dislipemias familiares o, para redefinir el riesgo en sujetos con múltiples factores proaterogénicos <sup>(1)</sup>:

- *Índice tobillo-brazo (índice de Yao)*: parece recomendable su evaluación en pacientes dilipémicos que sean además diabéticos, o mayores de 60 años y/o afectados de dislipemias primarias. Un valor < 0,9 es diagnóstico de arteriopatía periférica y debería clasificar al paciente en términos de prevención secundaria <sup>(12)</sup>.
- Evaluación del *engrosamiento intima/media carotídeo*: patológico si supera el p75 para edad y sexo. Se correlaciona estrechamente con el riesgo de eventos cardiovasculares mayores.
- *Despistaje de isquemia miocárdica* mediante test habituales (ergometría, ecocardiografía de estrés, imágenes de perfusión miocárdica) que deben ser realizados y evaluados según recomendaciones específicas de las sociedades implicadas para alcanzar el diagnóstico de cardiopatía isquémica.
- *Otras*: doppler de troncos supraórticos, doppler renal...



### - Despistaje de dislipemias primarias:

- Las dislipemias primarias muestran un patrón de herencia variable y no son "enfermedades raras" <sup>(13)</sup> por lo que debemos realizar inicialmente un *árbol genealógico* que recoja los antecedentes familiares expuestos.
- En determinadas dislipemias se cumplen además los requisitos clásicos para el *cribaje familiar* <sup>(14)</sup> que en este caso persigue la detección precoz y la prevención cardiovascular. Estas son la Hiperlipemia Familiar Combinada y, las hipercolesterolemias "muy altas"; es decir con LDLc > 190 mg/dL tras cambio de hábitos como la Hipercolesterolemia Familiar (HF), ApoB defectuosa Familiar (BDF) e Hipercolesterolemia poligénica <sup>(1)</sup>. Para ello necesitamos procedimientos diagnósticos fiables.
  - \* Hipercolesterolemias monogénicas (HF y BDF):
    - Se reconocen para diagnóstico clínico los denominados criterios Med-Ped de la Dutch Lipid Clinic Network (Anexo 1) <sup>(15)</sup>, avalados por la OMS. Su aplicación sin embargo tiene una validez variable en distintas poblaciones. No hay unanimidad para definir cuáles deberían de ser los criterios diagnósticos definitivos y no se conoce el punto de corte de mayor sensibilidad para utilizar la determinación de colesterol LDL como exclusiva herramienta diagnóstica pues el rango de valores se solapa con población general, especialmente en sujetos jóvenes donde mayor beneficio tendría el cribaje de HF <sup>(16)</sup>.
    - El cribaje genético mejora la identificación de casos de HF hasta en un 15-20% <sup>(17, 18)</sup>. Dicho procedimiento permite además conocer el tipo de mutación -no todas imprimen el mismo riesgo- y por tanto identificar sujetos con un perfil de riesgo cardiovascular muy acusado y conocido, sobre los que es especialmente rentable actuar desde la prevención en enfermedad vascular aterosclerótica. El contacto directo de los Servicios de salud con los familiares de casos índices para inclusión en el programa de cribaje parece ser éticamente justificable <sup>(19)</sup>, no ha deteriorado la calidad de vida de los pacientes <sup>(20-21)</sup> y no parece tener un impacto psicológico apreciable <sup>(22)</sup>. Desde enero de 2004 se dispone de una plataforma para diagnóstico genético rápido (LIPOCHIP <sup>®</sup>) que recoge en su última versión 207 mutaciones distintas, 203 responsables de HF y las 4 causantes de BDF; en recientes publicaciones se constata una especificidad y la sensibilidad próxima al 100 <sup>(23)</sup>. Por su coste elevado su uso no puede ser indiscriminado; el comité científico de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar planteó en su día unos criterios para optimizar su uso. En España algunas comunidades la han incorporado en su cartera de servicios y Asturias ha iniciado además un plan autonómico de detección sistemática.
  - \* Hiperlipemia Familiar Combinada: ante la ausencia de un defecto genético definido se han propuesto varios criterios diagnósticos como el planteado por la Red Temática de Investigación Cardiovascular - Hiperlipemias Genéticas- del ISCIII (Anexo 2). Además, la elevación de ApoB es muy sugestiva de dicho trastorno por lo que se acepta su determinación en pacientes con hiperlipemia mixta.



- *Estudios adicionales:*
  - \* Lipoproteinograma: prácticamente reservado para la detección del rasgo característico de la Disbetalipoproteinemia, la banda beta ancha
  - \* Genotipo Apo E: también útil para el diagnóstico de Disbetalipoproteinemia (genotipo E2/E2 necesario pero no suficiente). Además, el RCV elevado se relaciona con genotipo E4/E4.
  - \* Estudios reservados prácticamente al campo de la investigación.
    - Actividad enzimática: LPL, HL, LCAT...
    - Polimorfismos genéticos: ABC1...
  
- Análisis de **factores de riesgo emergentes** según ATP-III <sup>(1)</sup>:
  - Su determinación es habitualmente cara, poco estandarizada y sólo al alcance de algunos centros por lo que no se recomienda su uso rutinario.
  - Puede ser útil su determinación para:
    - \* Concretar la etiología en pacientes con enfermedad coronaria prematura y agregación familiar sobre todo en ausencia de FRCV clásicos.
    - \* Definir mejor el RCV en sujetos con hipercolesterolemias monogénicas (HF, BDF...).
    - \* Redefinir el RCV y con ello objetivos terapéuticos en pacientes con múltiples FRCV y RCV moderado (10-20%).
    - \* Adecuar la necesidad de tratamiento en pacientes con bajo RCV y LDLc de 160-189 tras modificaciones del estilo de vida
  - Lipoproteína Lp(a): no definido todavía como FRCV independiente. En cualquier caso sólo ácido nicotínico y estrógenos disminuyen sus niveles.
  - Homocisteína: es objetivo terapéutico directo - tratar con folatos si está elevada - y no se recomienda su determinación en prevención primaria pues no modifica los objetivos terapéuticos lipídicos.
  - PCR ultrasensible: no proporciona un valor predictivo más allá de los factores de riesgo lipídicos.
  - Determinación de apolipoproteínas:
    - \* *Apo B*: aunque es marcador de lipoproteínas aterogénicas no es mejor predictor de riesgo cardiovascular que LDLc (24). Su subrogado podría ser el valor del colesterol no HDL.
    - \* *Apo A1*: no sabemos en qué medida es predictor independiente de HDL
  - Subespecies de HDL (HDL2,HDL3): su superioridad frente a la determinación de HDLc no ha sido demostrada en estudios a gran escala.
  - Fibrinógeno: su medición no está claramente estandarizada y desconocemos la fuerza de asociación con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.
  - Remanentes de lipoproteínas: reservados al campo de la investigación.



### - Evaluación del RCV del paciente con dislipemia. Tablas de riesgo:

- Limitaciones:
  - \* A menudo miden conceptos distintos (mortalidad, riesgo coronario...) por lo que no son comparables
  - \* Ninguna de las tablas de riesgo vinculadas a recomendaciones de control están basadas exclusivamente en población española.
  - \* No deben aplicarse a pacientes:
    - En prevención secundaria (RCV > 20%)
    - Prevención primaria en sujetos con hipercolesterolemias primarias tipo HF y otras monogénicas (BDF...), disbetalipoproteínaemia e hiperlipemia familiar combinada, pues infraestiman el riesgo.
  - \* No cuantifican la intensidad del algún FRCV
  - \* Desconocemos si su aplicación supone algún beneficio para la población; es decir si en definitiva reduce la morbimortalidad cardiovascular.
- Ventajas:
  - \* Útiles para comparar poblaciones
  - \* Diferencian de forma grosera alto y bajo riesgo
  - \* Permite dirigir esfuerzos y optimizar recursos
- En general, en pacientes dislipémicos sólo deberíamos evaluar el RCV mediante tablas de las que se hayan derivado recomendaciones precisas sobre el control de la dislipemia a través de guías contrastadas y recientes. Partiendo de tales premisas hacemos referencia (TABLA VI) a las tablas de Framingham <sup>(25)</sup> "defendidas" por el ATP-III <sup>(1)</sup> y, el proyecto SCORE para poblaciones de bajo riesgo (Anexo 3) <sup>(26)</sup> propuesto como referencia por las "Sociedades Europeas" <sup>(27)</sup>, avalada además por el CEIPC.
- Aunque no podemos equiparar su riesgo, tienen un índice de concordancia aceptable, pero clasifican como de riesgo alto a un porcentaje distinto de la población de forma que SCORE excluirá del tratamiento hipolipemiante a un porcentaje relevante de pacientes con riesgo alto según Framingham <sup>(28)</sup>.

TABLA VI

RASGOS	ATP-III TABLA FRAMINGHAM	SOCIEDADES EUROPEAS SCORE
Concepto	Riesgo coronario duro (IAM y muerte)	Mortalidad cardiovascular (cualquier territorio)
Estimación	10 años	10 años
Método	Cuantitativo	Mixto
FRCV	* Edad (hasta 80 a), sexo * Tabaquismo (cualitativo) * Tensión arterial * Colesterol total * HDL	* Edad (< 70 a), sexo * Tabaquismo (cualitativo) * Tensión arterial * Colesterol total
Categorías	* Bajo: < 10% * Moderado 10-20% * Alto: > 20%	* Bajo < 5% * Alto ≥ 5% * Diferencia población de alto y bajo riesgo
En población española	Sobrestima RCV	Aproxima RCV 8



### - Objetivos terapéuticos:

- El objetivo terapéutico primario es en cualquier caso para la prevención cardiovascular, el nivel de LDL colesterol, distinto para las guías referidas tal y como se puede apreciar en la siguiente tabla (TABLA VII).

RASGOS		ATP III y update 2004 <sup>(29)</sup>		SOCIEDADES EUROPEAS	
RIESGO BAJO	Definición	0-1 FRCV Usualmente < 10%		< 5%	
	Objetivo LDLc	< 160 mg/dL		CT < 190, LDL < 115	
	Indicar hábitos	≥ 160 mg/dL		CT ≥ 190, LDL ≥ 115	
	Fármaco	Inicial			
Tras fracaso hábitos		≥ 190 mg/dL Considerar si 160-189 mg/dL con FRCV muy intenso, emergentes o Hia. familiar			
RIESGO MODERADO	Definición	≥ 2 FRCV			
		RCV < 10%	RCV 10-20%		
	Objetivo LDLc	< 130 mg/dL			
	Indicar hábitos	≥ 130 mg/dL			
	Fármacos	Inicial			
Tras fracaso hábitos		Considerar si ≥ 160 mg/dL	Considerar si ≥ 130 mg/dL incluso si 100-129 mg/dL		
RIESGO ALTO	Definición	Enfermedad coronaria y equivalentes o ≥ 2 FRCV y RCV > 20%		≥ 5%	
	Objetivo LDLc	< 100 mg/dL Opcional < 70 mg/dL (eventos cardiovasculares y DM, múltiples FRCV o mal controlados)		En general: CT < 190, LDL < 115 DM y Prevención 2ª CT < 175, LDL < 100	
	Indicar hábitos	≥ 100 mg/dL		CT ≥ 190, LDL ≥ 115	
	Fármaco	Inicial	≥ 130 mg/dL Considerar si ≥ 100 mg/dL		CT ≥ 190, LDL ≥ 115 Opcional si CT ≥ 175, LDL ≥ 100
		Tras fracaso hábitos	≥ 100 mg/dL		

- Otros objetivos terapéuticos <sup>(29)</sup>:

- \* *Hipertrigliceridemia:*

- Alta (200-499 mg/dL): objetivo primario sigue siendo LDL colesterol pero considerar objetivo terapéutico secundario el colesterol no HDL, a un nivel no superior en 30 mg/dL al nivel LDL objetivo.

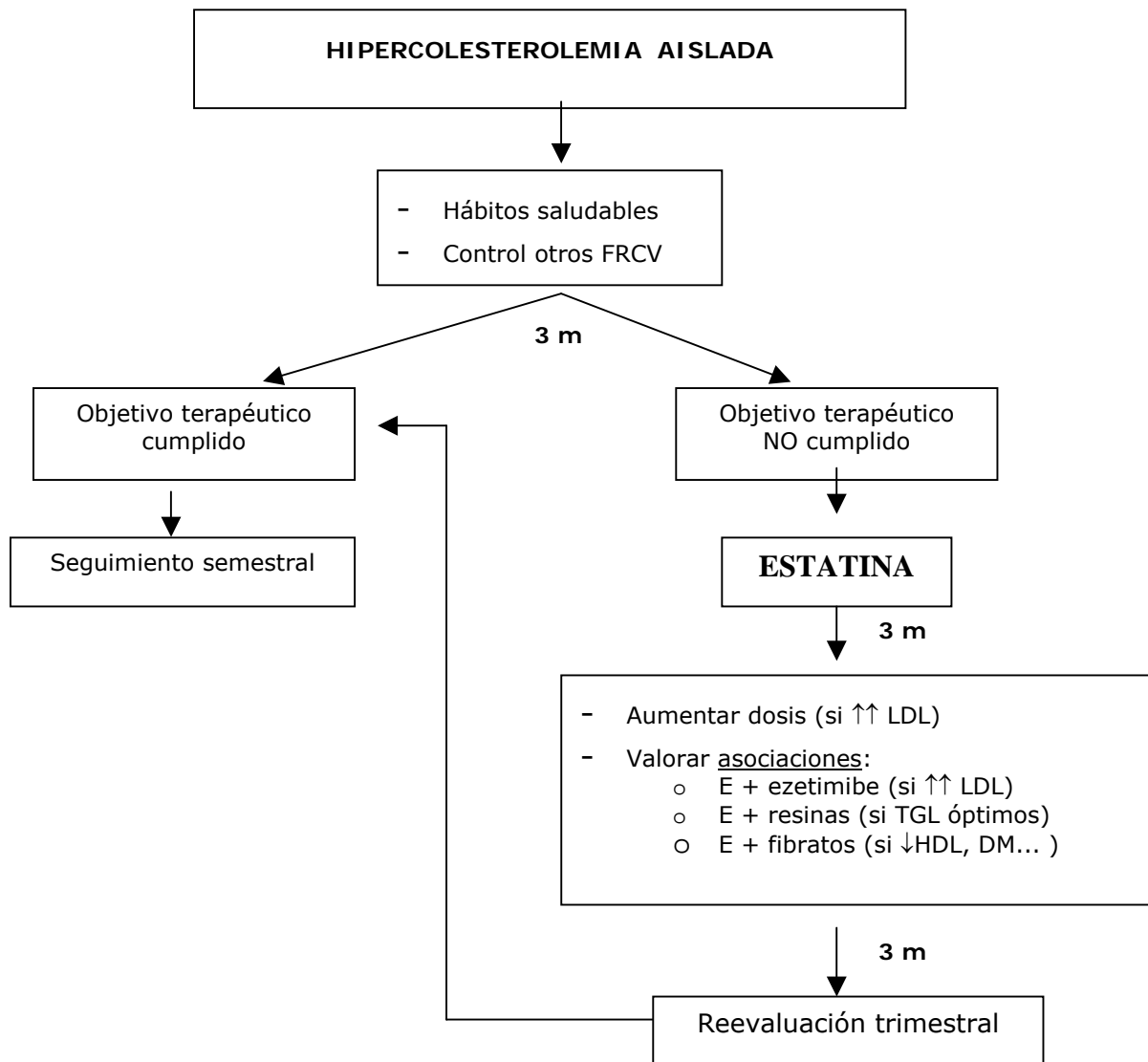


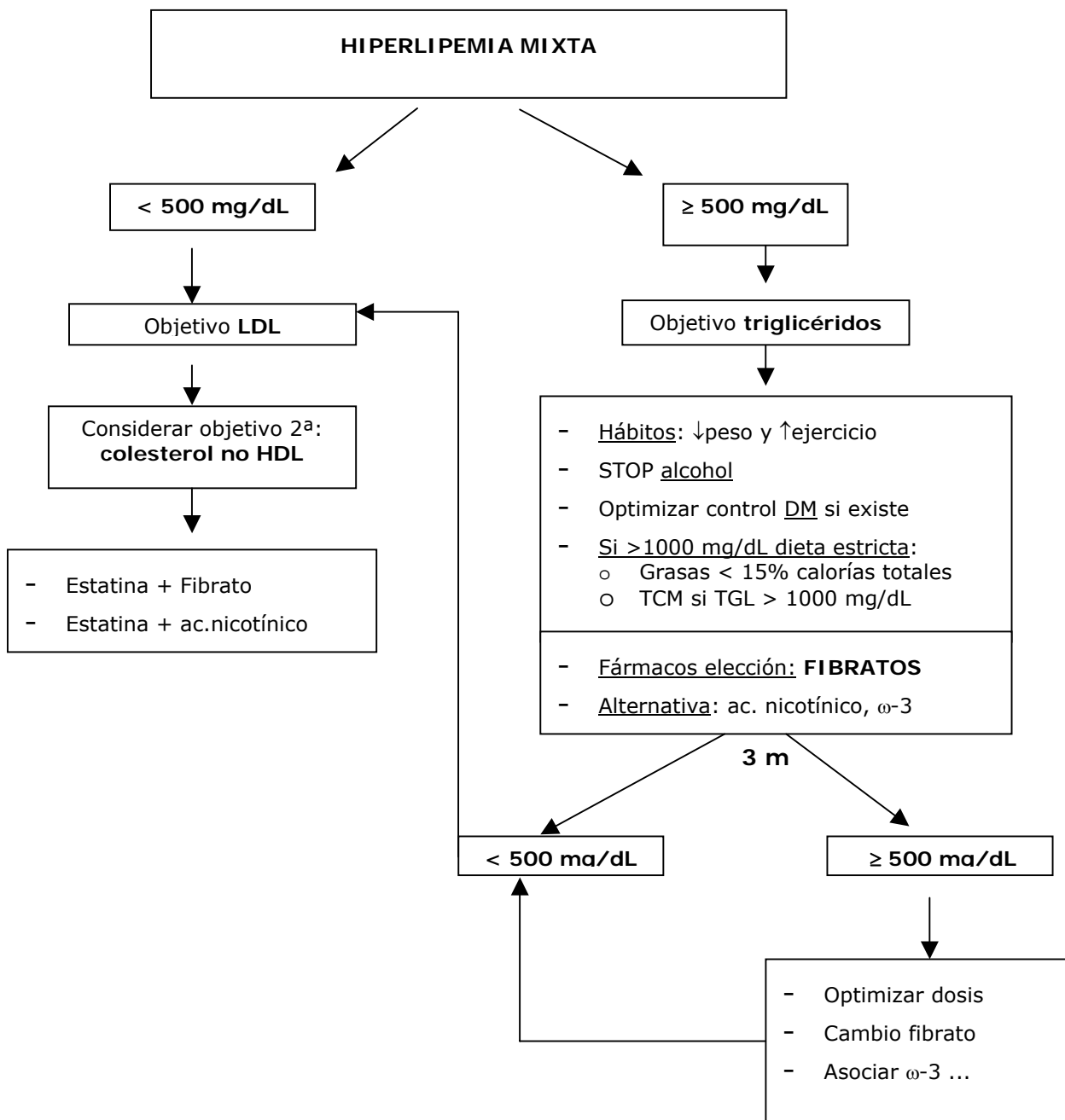
- Muy alta ( $\geq 500$ ): reducir triglicéridos para prevenir pancreatitis; la prevención cardiovascular debe quedar inicialmente relegada a un segundo plano.
  - \* Objetivo *HDL*: no definido claramente para las distintas situaciones de riesgo aunque en general se acepta que debe ser  $\geq 40$  mg/dL
  - Estratificación del RCV y objetivos terapéuticos en hipercolesterolemias monogénicas (HF, BDF...): seguir recomendaciones vigentes de la guía desarrollada específicamente para tal población <sup>(29)</sup> y que en general persiguen objetivos más ambiciosos que los expuestos en guías "generales" atendiendo a los FRCV clásicos.
- **SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON DISLIPEMIA:**
- Cada 6 meses: puede hacerse trimestralmente si hay modificaciones terapéuticas, especialmente terapia combinada, o ante cualquier cambio reciente del perfil de riesgo cardiovascular.
    - \* Reevaluación clínica: sintomatología sugestiva de afectación vascular en cualquier territorio, adherencia a hábitos saludables y fármacos, tolerancia a tratamiento.
    - \* Medición TA, peso, CC, IMC
    - \* Control de otros FRCV si los hubiera.
    - \* Abundar en el despistaje familiar de dislipemias.
    - \* Monitorización de efecto terapéutico y adversos: perfil analítico que incluya enzimas hepáticas y perfil lipídico (CT, HDL y LDL). No es necesario la determinación rutinaria de CPK salvo sintomatología sugestiva de afectación muscular.
  - Anualmente:
    - \* Reconsiderar el riesgo cardiovascular
    - \* Exploración física planteada en la evaluación inicial.



### TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

#### 1.- ESQUEMA TERAPÉUTICO GENERAL:









### 2.- **MEDIDAS GENERALES:**

#### \* **MEDIDAS DIETÉTICAS** <sup>(1)</sup>:

- Pilar fundamental en el tratamiento de pacientes con dislipemia. Se traduce en una reducción del 10-20% de la colesterolemia (mayor respuesta de triglicéridos). La dieta mediterránea ha demostrado reducir la tasa de eventos cardiovasculares, la mortalidad coronaria y total.
- En general las recomendaciones dietéticas incluyen:
  - Contenido calórico adaptado al consumo para mantener normopeso y,
    - \* 25-35% de calorías totales aportadas por grasas: polinsaturadas 10%, monoinsaturadas 20% (aceites vegetales y nueces) y saturadas < 7%. Limitar el consumo de ácidos grasos *trans*
    - \* 50-60% de calorías aportadas por carbohidratos
    - \* 15% de calorías aportadas por proteínas
  - Menos de 200 gr de colesterol/día
  - Incrementar el uso de fibra viscosa (soluble) a unos 10-25 gr/día; 5-10 gr/día reducen LDLc un 5% <sup>(31)</sup>.
  - El consumo de 2-3 gr/día de esteroles/estanoles vegetales reduce LDLc de un 6-15% sin modificar la cifra de HDL ni triglicéridos <sup>(32)</sup>. Se aconseja el consumo de 2gr diarios
  - Se acepta el consumo de soja como sustituto de proteínas de origen animal
  - Se considera opcional aumentar el consumo de polinsaturados omega-3 (pescado azul o aceites vegetales) pues la evidencia es moderada.
  - Se debe garantizar un consumo diario de al menos 400 microgramos diarios de folatos. No se aconseja el consumo rutinario de antioxidantes
  - Moderar el consumo de alcohol (< 30 gr/día)

#### \* **PESO:**

- Objetivo normopeso (IMC <25) o una reducción de al menos un 10% del peso previo

#### \* **EJERCICIO**

- Ejercicio regular –mejor aeróbico- y de intensidad moderada, todos o la mayoría de los días durante al menos 30´.
- Deben consumirse al menos 200 Kcal.

#### \* **CONTROL DE OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**



### 3.- FÁRMACOS:

#### \* ESTATINAS

- De **elección** en dislipemias con LDL fuera de objetivo
- **¿Cómo actúan?:** inhiben la HMG-CoA reductasa limitando así la síntesis endógena de colesterol lo que estimula la expresión de receptores LDL (r-LDL) y con ello el aclaramiento plasmático de partículas LDL.
- **¿Cuál es su efecto sobre LDLc?** Se consideran fármacos con efecto hipolipemiante de clase cuya magnitud (10-55% de reducción LDLc) depende tanto del tipo de estatina como de la dosis empleada (TABLA VIII)<sup>(33)</sup>. En general, con la duplicación de dosis para cualquier estatina obtenemos una reducción adicional de LDLc en torno al 6%. Se sabe además que la eficacia es tanto mayor cuanto más elevados son los niveles iniciales de LDLc. Aún así, la respuesta al tratamiento varía entre individuos y depende tanto de polimorfismo genéticos como de la interacción gen-ambiente hasta el punto que la condición genética puede justificar entre el 20-90% de la variabilidad de la respuesta a estatinas.

TABLA VIII

DOSIS (mg)	5	10	20	40	80
Fluvastatina	10	15	21	27	33
Pravastatina	15	20	24	29	33
Lovastatina		21	29	37	45
Simvastatina	23	27	32	37	42
Atorvastatina	31	37	43	49	55

- **¿Otros efectos?** reducen un 5-10% los triglicéridos, sobre todo atorvastatina (disminuye producción de VLDL) y aumentan en torno 5-10% el colesterol HDL. El valor de los efectos pleiotrópicos en el manejo clínico del riesgo cardiovascular ha sido recientemente cuestionado<sup>(34)</sup>.
- **¿Cuál es el beneficio?** el grueso de los estudios se ha realizado en varones por lo que las conclusiones no tienen tanta relevancia en mujeres, especialmente en prevención primaria.
  - En prevención primaria:
    - \* Pravastatina<sup>(35)</sup> y lovastatina<sup>(36)</sup> redujeron la incidencia de eventos coronarios. Además pravastatina redujo la mortalidad cardiovascular. Aunque hubo una tendencia a disminuir la mortalidad total, el resultado no fue en ningún caso estadísticamente significativo.
    - \* Atorvastatina<sup>(37)</sup> en sujetos de alto riesgo (81% varones) redujo la incidencia de eventos cardiovasculares e ictus sin modificar de forma significativa la mortalidad cardiovascular ni la global.
  - En prevención secundaria:
    - \* Simvastatina<sup>(38)</sup> y pravastatina<sup>(39)</sup> reducen la incidencia de ictus y eventos cardiovasculares así como la mortalidad cardiovascular y total.



## Actitud ante pacientes con dislipemia

- En diabéticos: atorvastatina <sup>(40)</sup> reduce la incidencia de ictus y eventos cardiovasculares aunque no altera la mortalidad cardiovascular ni total de forma significativa
- **¿Estatina...cuál?** los expertos en el campo recomiendan utilizar aquella estatina que mejor se adapte a los 3 objetivos que deben regir el tratamiento:
1. Potencia teórica que permita alcanzar el objetivo terapéutico deseado
  2. Uso racional a través de una adecuada eficiencia (coste/efectividad)

TABLA IX

↓ LDL 20-27%	COSTE/DIA ↓ LDL 1%	↓ LDL 29-33%	COSTE/DIA ↓ LDL 1%	↓ LDL 37%	COSTE/DIA ↓ LDL 1%	↓ LDL 43-55%	COSTE/DIA ↓ LDL 1%
Prava-10	0,03-0,04	Prava-40	0.09-0,15	Lova-40	0,014-0,02	Atorva-20	0,04
Fluva-20	0,027	Lova-20	0,009-0,01	Atorva-10	0,028	Atorva-40	0,059
Prava -20	0,03-0,05	Simva-20	0,013-0,015	Simva-40	0,016-0,027	Atorva-80	0,038
Fluva-40	0,03	Fluva-80	0,04				
Simva-10	0.007-0.009						

*Fuente. Medimecum*

3. Minimizar la toxicidad adaptando la prescripción a posibles interacciones farmacológicas y las características del paciente
  - De los efectos adversos asociados al uso de estatinas (TABLA X) son la elevación de transaminasas y la rabdomiólisis los de mayor relevancia.

TABLA X <sup>(41)</sup>

Frecuentes (>0,5%)	Potencialmente graves	Dudosos	No confirmados
Dolor abdominal Náuseas, diarrea Cefalea, mialgias* Eccema	Aumento de transaminasas Rabdomiólisis Angioedema	Disfunción eréctil Insomnio	Cataratas Cáncer Accidentes Suicidios

- Elevación de transaminasas: monitorizar los enzimas a las 6 semanas, 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6 meses <sup>(41)</sup>
  - \* Todas las estatinas producen hipertransaminasemia, de media una elevación del 10% de ALT/GPT (más específica aquí) y un 5% de AST/GPT. Aún así es probable que la mayoría de las elevaciones de transaminasas durante el tratamiento con estatinas no se deban al mismo dicho.
  - \* La hepatotoxicidad por estatinas -valor de ALT el triple de lo normal- es dependiente de la dosis y potencia, aparece con una frecuencia del 0,5 al 2% en el primer año, (TABLA XI), es reversible y no deja secuelas



TABLA XI <sup>(41)</sup>

Atorvastatina	Simvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	ALT > 3x (%)
5	10	20	20	40	0,25
10	20	40	40	80	0,5
20	40	80			1
40	80				2

- \* La enfermedad hepática ligera (transaminasas < 2x valores normales) no contraindica el tratamiento con estatinas. Incluso puede resultar beneficiosa su utilización en la esteatosis hepática no alcohólica, a menudo sintomática de hipelipemias mixtas
- \* En general, elevaciones de transaminasas superiores al triple del valor normal obligan a la suspensión del tratamiento hasta su normalización, momento en el que se aconseja reintroducir a dosis menores la misma u otra estatina. Elevaciones menores (< 2 x valores normales) aconsejan monitorizar la función hepática trimestralmente <sup>(41)</sup>
- Miopatía: determinar CPK sólo cuando haya mialgias.
  - \* Las mialgias son muy frecuentes, leves, transitorias y causan a menudo abandono del tratamiento aunque su frecuencia es similar en sujetos tratados con placebo. No obliga a la retirada del fármaco pues a menudo desaparecen con el tiempo. En otros casos es necesario disminuir dosis o cambiar de estatina.
  - \* Miositis: elevaciones de CPK menores (< 10x valores normales) y asintomáticas. Aparecen en torno al 28% de los casos y obliga a la suspensión del fármaco hasta normalización.
  - \* Rabdomiólisis: raro (0,12%) pero grave. No suele depender de la dosis y puede aparecer en cualquier momento. Es más frecuente en mujeres, ancianos, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, diabetes mellitus, hipotiroidismo, traumatismos, alcohol, ejercicio violento y cuando se consumen sustancias o fármacos metabolizados por la vía del citocromo P450 3A4 (zumo de pomelo, macrólidos, ciclosporina, fibratos, ac nicotínico, inhibidores de la proteasa y antifúngicos azólicos).
- Por último la elección de la estatina va a depender del contexto del paciente:
  - \* En pacientes con insuficiencia renal son preferibles fluvastatina y atorvastatina por su menor eliminación renal.
  - \* Para pacientes que están con inductores del sistema CYP3A4, son preferibles pravastatina y fluvastatina pues no son metabolizados por dicha vía.



- **Momento de la administración:** depende de la cronobiología del metabolismo del colesterol (mayor síntesis nocturna) y de la farmacocinética de las estatinas. En ese sentido deben administrarse en dosis nocturna todas a excepción de atorvastatina cuya vida media larga permitiría su administración en cualquier momento del día.
- **¿Titulación de dosis o inicio con dosis objetivo?** excepto en pacientes dislipémicos con evento coronario agudo en los que se ha demostrado la necesidad de una reducción rápida de LDL, en los demás casos se aconseja titular dosis progresivamente hasta alcanzar objetivos.

### \* **EZETIMIBE**

- Inhibidor selectivo de la absorción del colesterol (un 50%) <sup>(42)</sup> a nivel del enterocito por bloqueo del transportador específico Niemann-Pick C1 Like (NPC1L1)
- La dosis óptima es de 10mg/día en una toma -cualquier momento del día-antes, durante o tras la toma de alimentos.
- Produce reducciones de LDL variables pero que de media se han situado en un 18% <sup>(43)</sup>
- Se desconoce el beneficio sobre la incidencia de eventos y mortalidad cardiovascular
- La tasa de efectos adversos no es superior a placebo
- No se recomienda su uso en embarazadas ni en niños menores de 10 años
- No es necesario modificar la dosis en insuficiencia renal.

### \* **RESINAS**

- Forman complejos insolubles con los ácidos biliares a nivel intestinal impidiendo su circulación enterohepática lo que estimula su síntesis y con ello se reduce el depósito hepático de colesterol, aumenta la expresión de r-LDL y se reduce la concentración plasmática de LDLc.
- Fármacos de segunda línea en el manejo de la hipercolesterolemia (intolerancia o efectos secundarios a estatinas) o en tratamiento combinado. Pueden administrarse en niños y embarazadas
- La potencia es dosis-dependiente:
  - Colestipol 10gr (5gr/12h) o colestiramina 8gr (4gr/12h): reducen LDLc de un 15-20%
  - Colestipol 30 gr o colestiramina 24 gr: reducen LDLc de un 27-30%
- Dosis habitual: colestiramina → 12-16gr; colestipol→15-20gr
- No modifican HDLc y aumentan los triglicéridos.
- Reducen la incidencia de eventos y mortalidad cardiovascular en prevención primaria <sup>(44)</sup> y limitan la progresión de la coronariopatía
- Carecen de toxicidad sistémica –salvo ligera hipertransaminasemia– aunque son muy frecuentes los efectos gastrointestinales (estreñimiento, flatulencia) que condicionan un alta tasa de abandono



## Actitud ante pacientes con dislipemia

- Deben ingerirse de una a tres tomas diarias inmediatamente antes o durante la comida; diluir en zumo o agua y consumir abundante fibra. Incrementar dosis según tolerancia. Deben separarse 1 hora antes o 4 horas después de la toma de otro fármaco cuya absorción pueda alterar (estatinas, digoxina, amiodarona, tiacidas,  $\beta$ -bloqueantes, ac fólico y hormonas tiroideas)

### \* **FIBRATOS:**

- Activan los activadores de proliferación peroxisomal tipo alfa (PPAR $\alpha$ )
- Descienden la trigliceridemia (20-50%) tanto más eficaz cuanto mayores sean los valores de partida. Su efecto se deriva de :
  - Disminución de la síntesis hepática de triglicéridos al estimular la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos
  - Favorecen la lipólisis al estimular la LPL de forma directa e indirecta (inhiben la apo C-III)
- Aumentan el HDLc un 10-20% al favorecer la expresión de Apo A-I y Apo A-II e inhibir la CETP.
- La respuesta de LDLc al tratamiento con fibratos es muy variable; en pacientes con hipertrigliceridemia no se modifica o incluso puede aumentar mientras que en pacientes con normotrigliceridemia puede haber reducciones de LDLc de hasta un 15%
- En prevención primaria clofibrato y gemfibrozilo <sup>(45)</sup> redujeron la incidencia de eventos cardiovasculares. Similares resultados se han obtenido en prevención secundaria con gemfibrozilo <sup>(46)</sup> .
- Administrar en una o dos tomas diarias; gemfibrozilo una hora antes de las comidas.

Gemfibrozilo	Bezafibrato	Fenofibrato
600/12h	200mg/8h	100mg/8h
900/desayuno	400mg/24h (retard)	200mg/24h (micronizado)

- Indicados en hipertrigliceridemia aislada, disbetalipoproteinemia, prevención secundaria con LDL normal y HDL bajo y en dislipemias secundarias con fenotipo B (DM, síndrome metabólico...). Además pueden indicarse si hay intolerancia a estatinas y resinas.
- Contraindicados en el embarazo, niños e insuficiencia hepática o renal. Especial precaución en pacientes con colelitiasis
- Pueden producir miopatía y efectos secundarios gastrointestinales, en especial colelitiasis

### \* **ACIDO NICOTÍNICO:**

- No comercializado en nuestro país aunque puede prescribirse mediante formulación galénica.
- Inhibe la lipólisis en tejido adiposo por su carácter antiadrenérgico
- Puede reducir la concentración de Lp(a)



### Actitud ante pacientes con dislipemia

- Disminuye la incidencia de eventos coronarios <sup>(47)</sup>
- A la dosis adecuada , al menos 3 gr, se acompañan de efectos adversos muy limitantes, sobre todo crisis de sofoco, urticaria, intolerancia digestiva, hiperuricemia, hiperglucemia y hepatitis colestásica

\* **TRATAMIENTO COMBINADO:** en casos seleccionados y bajo monitorización clínica estrecha en la mayoría de los casos

- **Estatina + ezetimibe:** indicada en hipercolesterolemias puras no controladas con estatinas o con intolerancia a dosis altas cuando son necesarias. La adición de ezetimibe a la dosis menor de cualquier estatina produce una reducción de LDLc similar a la dosis máxima de tal estatina en monoterapia sin mayor incidencia de efectos secundarios.
- **Estatina + resinas:** potencia el efecto sobre LDL aunque puede elevar los triglicéridos
- **Estatinas + fibratos:** indicadas en hiperlipemias mixtas en las que es necesario reducción de triglicéridos y objetivos LDL (diabéticos...). Disminuyen LDL, triglicéridos y aumentan HDL. Aumenta el riesgo de rabdomiólisis especialmente con gemfibrozilo y se reduce cuando se utiliza pravastatina como estatina en asociación. Requiere estrecha monitorización (trimestral)
- **Estatina + ac. nicotínico:** indicado en tratamiento combinado de pacientes que no han alcanzado objetivo terapéutico con estatinas y que exhiben un perfil de dislipemia aterogénica, especialmente con HDL disminuído. Disminuyen LDL, triglicéridos y aumentan HDL aunque también aumenta el riesgo de miopatía por lo que también requieren vigilancia.
- **Otras:** niacina + resina (intolerancia a estatinas)...



### BIBLIOGRAFIA

1. National Cholesterol Education Program. 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: 2486-2497.
2. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, Rubio MA. Perfil lipídico en la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 730-735.
3. Keys A, Menotti A, Aravonis C et al. The seven countries study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13: 141-154.
4. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986;2:933-936.
5. Castelli WP, Garrison KJ, Wilson PW et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-2838.
6. Glueck CJ, Fallat RW, Millet F, Garstide P, Elston RC, Go RCP Familial hyperalphalipoproteinemia: studies in eighteen Kindreds. *Metabolism* 1975; 24: 1.243-1.265.
7. Fumiko S A pedigree of homozygous familial hyperalphalipoproteinemia. *Metabolism* 1984; 33: 629-633.
8. Fredrickson DS, *Ann Intern Med* 1971; 75: 471
9. J.A. Gómez-Gerique, F. Fabiani Romero. Métodos de estudio de lípoteínas. En: Millán Nuñez-Cortés Editor. *Medicina cardiovascular*. Masson SA, 2005; p. 639-659
10. Senti M, Pedro-Botet J, Nogués X, Rubiés-Prat J. Influence of intermediate-density lipoprotein on the accuracy of the Friedwald formula. *C Chem* 1991; 37: 1394-1397.
11. Castelli WP. "Lipids, risk factors and ischaemic heart disease". *Atherosclerosis*,124,S1-S9,1996.
12. Criqui MH, Coughlin SS, Fronck A. Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. *Circulation* 1985;72:768-73.
13. Report of the National Commission on Orphan Diseases.. Commission report. *J Rare Disease* 1996;2:1-45.
14. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968. (Public health paper No. 34)
15. Familial Hypercholesterolemia, report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/CONS/99.2 Geneve: World Health Organisation, 1999.
16. D Marks , D Wonderling, M Thorogood, H Lambert, SE Humphries, HAW Neil Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Review. *Health Technology Assessment* 2000; Vol. 4: No. 29
17. Williams R, Hunt S, Schumacher C, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171-6.
18. Koivisto UM, Hamalainen L, Taskinen MR, Kettunen K, Kontula K. Prevalence of familial hypercholesterolemia among young north Karelian patients with coronary heart disease: a study based on diagnosis by polymerase chain reaction. *J Lipid Res*. 1993 Feb;34(2):269-77.





## Actitud ante pacientes con dislipemia

19. Ainsley J Newson and Steve E Humphries. Cascade testing in familial hypercholesterolaemia: how should family members be contacted? *European Journal of Human Genetics* (2005) 13, 401–408
20. M C van Maarle, M E A Stouthard and G J Bonsel. Quality of life in a family based genetic cascade screening programme for familial hypercholesterolaemia: a longitudinal study among participants *J Med Genet* 003;40:e3 (<http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/40/1/e3>)
21. M.C. van Maarle, M.E.A. Stouthard, P.J. Marang-v.d. Mheen, N.S. Klazinga, G.J. Bonsel How Disturbing Is It to Be Approached for a Genetic Cascade Screening Programme for Familial Hypercholesterolaemia? *Psychological Impact and Screeners' Views. Community Genetics* 2001;4:244-252
22. Tonstad S, Novik TS, Vandvik IH. Psychosocial function during treatment for familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 1996; 98: 249-255
23. Tejedor D, Castillo S, Mozas P, Jimenez E, Lopez M, Tejedor T, Artieda M, Alonso R, Mata P, Simon L, Martinez A, Pocovi M. Reliable low-density DNA-array based on allele specific probes for detection of 118 mutations causing familial hypercholesterolemia. *Clin Chem* 2005; 51: 1137-44.
24. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994;120:1012-25.
25. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
26. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, SCORE project group. (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 24(11):987-1003.
27. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al.. Recommendations of the Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular disease Prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease in clinical practice. *Eur J Cardio Prev Rev* 2003; 10 (suppl 1): S1-S78.
28. Maiques A, et al. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el de Framingham. Consecuencia del cambio propuesto por las sociedades europeas. *Med Clin* 2004; 123 (18): 681-685.
29. NCEP report. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
30. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004 Mar;173(1):55-68.
31. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims; soluble fiber from certain foods and coronary heart disease: final rule. *Federal Register* 1998;63:8103-21.
32. Hallikainen MA, Uusitupa MI. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:403-10.
33. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003; 326(7404):1423.
34. Jennifer G. Robinson, Brian Smith, Nidhi Maheshwari, Helmut Schrott. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction. A Meta-Regression Analysis. *JACC* 2005; 46 (10); 1855-1862
35. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1400-1445.



36. Downs GR, Clearfield M, Weiss S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TEXCAPS Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
37. Sever PS et al. ASCOT- LLA. *The Lancet* 2003;361:1149-58
38. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
39. The long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
40. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, CARDS investigators: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Atorvastatin in Type 2 Diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685-96.
41. F. Civeira murillo, C. Gonzalvo Liarte y J. Ferrando Vela. Prevención y monitorización de las principales reacciones adversas a las estatinas. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2002; 14 (Supl 3): 33-40
42. Catapano AL. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J Suppl* 2001;3:E6-E10.
43. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al., for the Ezetimibe Study Group. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23:1209-1230.
44. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-374.
45. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Mäenpää H, Mälkönen M, Mänttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikkilä EA. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
46. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1999;341:410-418.
47. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1245-1255.
48. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the Advicor Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003;91:667-672.



## Anexo 1

## Criterios Med-Ped de Hipercolesterolemia Familiar

<b>Historia Familiar:</b>	<b>Puntuación En caso afirmativo</b>		
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	SI	NO	1
II.- Familiar de primer grado con C-LDL $\geq$ 210 mg/dl y/o	SI	NO	1
III.- Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	SI	NO	2
IV.- Niño menor de 18 años con C-LDL $\geq$ 150 mg/dl	SI	NO	2
<b>Historia Personal:</b>			
I.- Antecedentes enfermedad coronaria precoz	SI	NO	2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz= < 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	SI	NO	1
<b>Examen Físico</b>			
I.- Xantomas tendinosos	SI	NO	6
II.- Arco Corneal antes de los 45 años	SI	NO	4
<b>Analítica en ayunas, con triglicéridos &lt; 200 mg/dl</b>			
I.- C-LDL $\geq$ 330 mg/dL	SI	NO	8
II.- C-LDL 250 - 329 mg/dL	SI	NO	5
III.-C-LDL 190 - 249 mg/dL	SI	NO	3
IV.-C-LDL 155 - 189 mg/dL	SI	NO	1
<b>TOTAL DE PUNTOS:</b>			
<b>Diagnóstico Clínico de Hipercolesterolemia Familiar:</b>			
Cierto: $\geq$ 8 puntos	Probable :	6 - 7 puntos	



### Anexo 2

#### Criterios diagnósticos de Hiperlipemia Familiar Combinada

##### Familia afectada

1. Dos o más miembros de primer grado afectados de hiperlipemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipemia mixta (IIb) o hipertrigliceridemia (IV)

##### Exclusión

Presencia de xantomas tendinosos en la familia

Concentraciones de cLDL > 300 mg/dl en 2 o más familiares de primer grado con fenotipo IIa

##### Diagnóstico del miembro afectado

1. En adultos, CT > 240 mg/dl (o cLDL > 160 mg/dl) y/o TG > 200 mg/dl. En < 20 años, CT > 200 mg/dl (o cLDL > 130 mg/dl) y/o TG > 120 mg/dl

2. Descartar causas secundarias

##### Exclusión

a) IMC > 35

b) HbA1c > 10% (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia)

c) Hipotiroidismo no controlado

d) Consumo de alcohol > 40 g/día

### Anexo 3

#### Tabla SCORE. Población europea de bajo riesgo

