

DISLIPIDEMIAS: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

(Dr. Carlos Zavala Urzúa)

El diagnóstico de una dislipidemia queda establecido, si los elementos clínicos y el estudio familiar aportan las bases suficientes. En otras circunstancias es necesario recurrir a procedimientos más costosos y sofisticados para identificar algún tipo de lipoproteína o apolipoproteína, el estado de los receptores, alteraciones enzimáticas o la mutación o mutaciones en el gen o genes involucrados en el trastorno.

Lípidos sanguíneos

Establecer el nivel de lípidos sanguíneos interesa por la relación de las dislipidemias con la enfermedad cardiovascular (triglicéridos, colesterol y sus fracciones). El riesgo de pancreatitis que acompaña a la hipertrigliceridemia severa de los síndromes de hiperquilomicronemia es otro aspecto importante.

Inicialmente el diagnóstico de hiperlipidemia tomaban como punto de corte los valores situados en el percentil 90 o 95 de la población (Colesterol total: 240 mg/dl y Triglicéridos :200 mg/dl). Sin embargo el interés clínico está en el nivel sanguíneo de lípidos como factor de riesgo para la salud, para que la intervención médica, reduzca el riesgo cardiovascular (42).

Colesterol total sérico.

La determinación de colesterol fue descrita por Libermann en 1885 y luego por Burchard en 1889. El método de referencia sigue siendo el de Abell y Kendall. A partir de 1974 se usan los métodos enzimáticos incorporados en los analizadores automáticos, lo que da simplificación, rapidez (minutos, lo que antes tomaba horas o días) y seguridad al examen de laboratorio.

Sirve para medir el riesgo cardiovascular, detectar hipercolesterolemias primarias y secundarias y para controlar el tratamiento de las dislipidemias. Al interpretar un valor dado hay que tomar en cuenta las variaciones individuales que pueden ser de 4 a 10% (30 mg/dl) y el coeficiente de variación debe ser inferior al 3%. En invierno los valores son 8% más altos que en verano, 10 a 15 % más bajos en decúbito y 5% más bajos sentado en relación a la bipedestación. Los valores plasmáticos se multiplican por 1,03 para que sean comparables con los valores séricos. La muestra para colesterol total y HDL puede ser posprandial. Estados de estrés y mórbidos agudos como infecciones, trauma, infarto cardíaco disminuyen los niveles y el ayuno total que induce cetosis lo aumenta (43).

Colesterol-HDL. Se utiliza para medir riesgo cardiovascular (sobre 60 es factor de riesgo negativo) y en el diagnóstico de dislipidemias. La variación intraindividual va de aproximadamente de 3,6 a 12,4% (43). Para su determinación, existen diversos métodos: ultracentrifugación, electroforesis, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y métodos de precipitación. El método de referencia es la ultracentrifugación y en clínica la determinación directa por métodos automáticos enzimáticos colorimétricos es lo más difundido.

Colesterol LDL. Cumple un rol predictivo preponderante para evaluar el riesgo cardiovascular. Útil en el diagnóstico de las dislipidemias y en el control terapéutico (43). El método de referencia es la ultracentrifugación; se lo determina también por electroforesis y precipitación. La formación de complejos con polianiones es empleada para la determinación turbidimétrica mediante técnicas manuales o automáticas.

Triglicéridos. Deben ser obtenidos con ayuno de 12 a 14 horas. Así permite hacer el cálculo de colesterol - LDL. La variación diurna provoca triglicéridos más bajos en la mañana y más elevados al medio día. La variación intraindividual es del 12 a 40%, la variación analítica es del 5 a 10% (43). El método de referencia es uno químico para recuperar el glicerol, que se mide en último término como aldehído fórmico mediante una reacción colorimétrica. Métodos menos laboriosos y rápidos se basan en reacciones enzimáticas y

en el análisis automático. En presencia de hipertrigliceridemia ocurren cambios por artefacto de técnica que es preciso conocer: los valores de amilase y amilasa disminuyen en forma espúrea por que los lípidos interfieren la lectura (44, 45). La natremia y las concentraciones de hemoglobina disminuyen y las de bilirrubina aumentan por artefactos de técnica (46).

La determinación de un perfil lipídico mínimo (Colesterol total, Triglicéridos y Colesterol - HDL) debería hacerse en todo individuo por el alto riesgo de morbimortalidad que implican estos trastornos. Un buen método de pesquisa es hacerlo en aquellas personas con alto riesgo. Si el examen resulta alterado se debe repetir (Colesterol total sobre 200 mg / dl o Triglicéridos sobre la misma cifra, o HDL bajo 40 mg / dl) con triglicéridos elevados es necesario incluir la observación del plasma: grado de turbidez y sobrenadante cremoso (Prueba del quilomicron) después de guardar el plasma refrigerado a 4° C durante 14 horas.

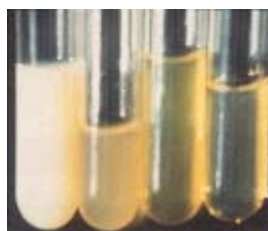


Fig. 11: Prueba del Quilomicron

Para que tenga valor debe ser realizada con 12 a 14 horas de ayuno, sin haber ingerido alcohol el día anterior y en ausencia de enfermedades agudas intercurrentes o cirugía. En el infarto agudo del miocardio tiene valor en las primeras 12 - 24 horas, de lo contrario habrá que esperar un mes (4). Las concentraciones de lípidos se expresan en mg / dl (sistema convencional: SC) o en mmol / L (sistema internacional: SI). manera: para llevar el colesterol (total, LDL y HDL) en mg / dl(SC) a mmol/L (SI) se divide por el factor 0.02586 y la conversión inversa multiplicando. Para efectuar la conversión de triglicéridos del SC a SI o viceversa el factor es 0, 01129.

El colesterol LDL ha adquirido gran importancia por el poder predictivo de riesgo coronario y su valor puede ser estimado mediante la fórmula de Friedewald (47) en la mayoría de los casos:

$$C - LDL = CT - (TG / 5 + C - HDL)$$

CT = colesterol total.

C - LDL = colesterol de baja densidad.

TG / 5 = relación de colesterol y triglicéridos en la VLDL es de 5:1.

C - HDL = colesterol de alta densidad.

La ecuación pierde utilidad cuando los triglicéridos son iguales o superiores a 400 mg / dl o existe un fenotipo III o está presente el fenotipo E2/E2. En estas condiciones el C - LDL se determina mediante reacción química en el laboratorio por ultracentrifugación o inmuno precipitación, este último método es más rápido menos costoso y confiable.

Los valores calculados o estimados de LDL incorporan al 10% o 15 % de IDL y ambas tienen riesgo aterogénico y no alteraría la presunción del riesgo. Los valores de lipemia postprandial aún no se han estandarizado, pese a que se ha señalado el rol que tendría en el riesgo cardiovascular (48). La evidencia del riesgo cardiovascular de las partículas de LDL pequeñas y densas nos obligaría a evaluarlas mediante el laboratorio, pero aun no se hace rutinariamente en clínica. La determinación es posible mediante electroforesis en gel no

denaturada; sin embargo se puede asumir que aumentan si los triglicéridos en ayuna son superiores a 190 mg/dl y son normales cuando son inferiores a 105 mg/dl. La determinación de Lp(A) se hace directamente en el laboratorio y los valores encontrados oscilan entre 2 - 150 mg/dl: son deseables cifras menores de 30 mg/dl. Interpretación del perfil lipídico mínimo de acuerdo con las recomendaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP) de los Estados Unidos y del International Lipid Information Bureau (ILIB) e ILIB Latinoamérica:

Lípido (mg/dl)	Deseable	Límite	Alto
CT	< 200	200 - 239	≥ 240
LDL	< 100	130 - 159	≥ 160
HDL	≥ 60	≤ 40 (bajo)	
TG	≤ 150	> 200	≥ 200 *

*Si se acompaña de HDL < 40 mg/dl o relación CT/HDL > 5 más riesgo. TG > 1000 es riesgo de pancreatitis.

Se recomienda la pesquisa en >20 años en todos los hombres y en mujeres postmenopáusicas.

Imprescindible en: Consanguíneos de primer grado con dislipidemia familiar.

Personas con factores de riesgo no lipídico adicional (edad de 45 años o > si es hombre y de 55 años o mayor y/o post menopausia en mujeres, historia familiar de cardiopatía prematura en consanguíneos < 55 años hombres y > 65 en mujeres), tabaquismo, diabetes mellitus hipertensión arterial, obesidad central y sedentarismo (49,50). El perfil lipídico se repetirá cada 5 años si es normal a menos que se agregue algún factor de riesgo adicional. Si el perfil es anormal: repetirlo en 3 semanas para clasificar al sujeto.

Niveles de LDL que aparentan poco riesgo deben ser interpretados con cautela en quienes ya han sido víctimas de alguna complicación prematura de aterosclerosis o son diabéticos. En relación a triglicéridos la cifra de 200mg/dl puede ser ya elevada. En diabetes de tipo 2 o en portadores de un infarto cardíaco la meta deseable de 150 mg/dl se basa en que antes de 200 mg/dl comienza a aumentar el patrón B de LDL pequeñas y densas de mayor riesgo aterogénico.

Lipoproteínas

Cuando el perfil lipídico mínimo y la clínica no aclara el diagnóstico se recurre muy excepcionalmente a técnicas más sofisticadas (51).

- **Ultracentrifugación.** Es el método de referencia. La composición lipoproteica le confiere a estas partículas densidades variables que permiten aislarlas e identificarlas (peso/volumen - g/ml). El agua tiene densidad 1, las proteínas plasmáticas 1,350 y la grasa 0,950. Al aplicar al plasma un campo centrífugo de 100000 veces la aceleración de gravedad normal al nivel del mar, en pocas horas se observan diferentes capas según la densidad de los elementos: las proteínas constituyen el sedimento y las lipoproteínas flotan en el sobrenadante. Las diversas familias de lipoproteínas se agrupan en relación a ciertos márgenes de densidad: bajo los 0,95 g/ml los quilomicrones, entre 0,95 a 1,006 g/ml las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL o Very Low Density Lipoprotein), de 1,006 a 1,019 g/ml las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL o Intermediate Density Lipoprotein), de 1,019 a 1,063 las lipoproteínas de baja densidad (LDL o Low Density Lipoprotein) y entre 1,063 a 1,210 g/ml las lipoproteínas de alta densidad (HDL o High Density Lipoprotein). La separación se hace por ultracentrifugación diferencial o por un procedimiento más corto y directo mediante la ultracentrifugación en gradiente de soluciones de bromuro de potasio (52).

- **Electroforesis de lipoproteínas (51).** La técnica fracciona por electricidad las lipoproteínas plasmáticas. De acuerdo a la composición proteica específica (determinada por los aminoácidos y las cadenas laterales ionizadas), las lipoproteínas migran a diferentes zonas en el campo de electroforesis. Según la migración se las clasifica en quilomicrones que no migran, al no tener carga eléctrica, betalipoproteínas (zona Beta), prebetalipoproteínas (entre las zonas Beta y Alfa) y alfalipoproteínas (zona Alfa).

Apolipoproteínas

La cuantificación de apolipoproteínas se está utilizando cada vez más en clínica. Hay estudios que indican que la apoproteína A-I y B-100 son mejores indicadores del riesgo cardiovascular que los lípidos sanguíneos y las lipoproteínas (53). Las tasas de apo A-I en hombres son de 115 a 190 mg/dl y en mujeres de 115 a 220 mg/dl y las apo B 100 oscilan de 17 a 160 mg/dl en hombres, y 60 a 150 mg/dl en mujeres. Los valores son dependientes de cada laboratorio y método utilizado (54). Se están haciendo esfuerzos para estandarizar los materiales y procedimientos. El primer avance se ha logrado con las apo-AI y B100 usando un material de referencia altamente purificado que ha sido analizado con diferentes métodos. Actualmente no hay un método estandarizado de referencia para medir apolipoproteínas (55). Las técnicas más utilizadas las describiremos sumariamente.

- **Inmunoanálisis.** Las determinaciones se basan en el reconocimiento antigénico de una lipoproteína por un anticuerpo o grupos de anticuerpos, contra uno o más sitios antigénicos de la molécula. Los métodos utilizados son múltiples como el radioinmunoensayo, inmunodifusión radial, electroinmunoensayo, inmunonefelometría, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), inmunofluorescencia. Aún no existe un patrón estandarizado por la complejidad de las determinaciones (51). En el laboratorio clínico están difundiendo las técnicas inmunoturbidimétricas con analizadores automáticos.
- **Enfoque isoeléctrico.** Como otras electroforesis permite separar las moléculas proteicas por el punto isoeléctrico por gradiente de pH. El valor analítico para lipoproteínas permite separar y diferenciar, sin ultracentrífuga apo AI, apo AII, subclases de apolipoproteína B y LDL modificadas (LDL y LDL oxidada), isoformas de apo E y Lp-a (56).
- **Resonancia nuclear magnética (RNM) espectroscópica.** Limitada por un alto costo, ofrece la ventaja de su rapidez: pocos minutos comparada con horas para las otras técnicas. Los resultados preliminares han mostrado una buena correlación entre los resultados obtenidos con esta técnica y la medición química de las lipoproteínas. Los coeficientes de correlación oscilan entre 0,91-0,95 para el C-LDL y 0,93-0,97 para C-HDL. La posibilidad de medir subclases de lipoproteínas contribuirá sin lugar a dudas a identificar mejor a los individuos con mayor riesgo coronario (4).

Otros procedimientos utilizados en el estudio de las dislipidemias (3).

- La **actividad de los receptores**, se mide mediante cultivos de fibroblastos y de ligando con LDL marcada con I 125, o midiendo directamente la unión en linfocitos de pacientes.
- La **detección de defectos moleculares** mediante técnicas de biología molecular. El empleo de RFLP (Restriction fragment length polymorphism) del gen del receptor de LDL, permiten un diagnóstico genético indirecto en familias, siguiendo la segregación de un alelo mutante, o realizar un diagnóstico directo para identificar las mutaciones de la enfermedad.

- La **detección de mutaciones en los genes**: La mutación en el gen de apo B100 en la hipercolesterolemia familiar por defecto de apo B 100, clínicamente resulta indistinguible de otras formas de HF heterozigota, familiar combinada, poligénica. Las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) que permiten detectar en forma rápida el defecto molecular han permitido aclarar este defecto en varios pacientes catalogados inicialmente como hipercolesterolemia familiar.

TRATAMIENTO

El manejo de las dislipidemias requiere de un enfoque poblacional destinado a modificar conductas de riesgo en la población, con políticas de salud implementadas a nivel gubernamental y de una terapia individual que se tratará a continuación.

El tratamiento es multifactorial, y está dirigido a intervenir sobre el riesgo global del paciente, además de la corrección del lípido afectado

La intervención puede ser:

- Prevención Primordial: para evitar la aparición de conductas y hábitos de riesgo.
- Prevención Primaria: destinada a corregir factores de riesgo establecidos antes de la aterosclerosis con manifestaciones clínicas.
- Prevención Secundaria: destinada a evitar nuevos accidentes cardiovasculares en presencia de enfermedad cardiovascular.

Los Factores de Riesgo Coronario pueden ser:

- **Modificables**: Tabaquismo, Hipertensión Arterial, Diabetes, Obesidad central, Menopausia y Sedentarismo.
- **No modificables** : Edad, Sexo, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura. Historia de cardiopatía coronaria, accidente vascular cerebral aterosclerótico o enfermedad vascular periférica, Aneurisma de Aorta abdominal

Para determinar categorías de riesgo de enfermedad coronaria, en la evaluación del paciente se consideran diferentes aspectos:

1. Factores de Riesgo mayor

- Tabaco
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$) o tratamiento hipotensor
- HDL < 40 mg/dL
- Historia familiar de cardiopatía coronaria prematura: < 55 años en familiares hombres de primer grado y < 65 en familiares mujeres de primer grado.
- Edad : Hombre mayor de 45 años y Mujer mayor de 55 años

2. Hábitos y otros factores de riesgo

- Obesidad central
- Sedentarismo
- Dieta aterogénica

3. Factores de riesgo emergentes

- Lipoproteína (a)
- Homocisteína
- Factores protrombóticos / inflamatorios
- Intolerancia a la glucosa
- Aterosclerosis subclínica (grosor de la intima en carótidas, índice tobillo brazo)
- Microalbuminuria
- Insulinorresistencia

4. **Presencia de síndrome metabólico**
 - Obesidad central o abdominal (IMC ≥ 27 , cintura ≥ 102 cm Hombre y ≥ 88 cm Mujer)
 - TG ≥ 150 mg/dL
 - C- HDL < 40 mg/dL
 - P/A $> 130/85$
 - Intolerancia a la glucosa (ITG), glicemia en ayunas > 110 mg/dL
5. **Riesgo cardiovascular de pacientes con 2 FR mayor que no sean portadores de:**
 - Enfermedad coronaria
 - Aneurisma de aorta abdominal
 - Enfermedad carotídea sintomática
 - Diabetes
6. **Determinar riesgo de un evento coronario a 10 años, según puntaje del sistema de Framingham**
7. **Identificar equivalentes de Cardiopatía coronaria**
 - Enfermedad aterosclerótica
 - Enfermedad Vascular Periférica
 - Aneurisma de Aorta Abdominal
 - Enfermedad Carotídea sintomática
 - Diabetes
 - ≥ 2 FR con riesgo a 10 años de EC $> 20\%$
8. **Establecer Categoría de riesgo:**
 1. EC/ Equivalente de riesgo de EC
 2. 2 FR con riesgo a 10 años de EC $\leq 20\%$
 3. 1 – 0 FR con riesgo de EC a 10 años $< 10\%$

Identificar Puntos de corte / metas (mg/dL) para el tratamiento en cada Categoría

	Punto de corte	Punto de corte	Objetivo
	No Fármacos	Fármacos	
Categoría 1	≥ 100	≥ 130	< 100
Categoría 2	≥ 130	≥ 130	< 130
		(Riesgo 10 – 20%)	
		≥ 160	
		(riesgo $< 10\%$)	
Categoría 3	≥ 160	≥ 190	< 160

Medidas no farmacológicas.

Están destinadas a la corrección de hábitos y conductas de riesgo.

- Cambios de la alimentación.
- Suprimir el tabaco
- Incentivar el ejercicio físico
- Controlar la obesidad.
- Alcohol en forma controlada, no exceder los 30 g al día, si los triglicéridos son normales, omitir alcohol si están elevados sobre 250 mg/dl.
- Controlar patologías asociadas que causan dislipidemia.
- Evitar el uso de fármacos hiperlipemiantes si el mismo efecto se obtiene con otros

Factores de la dieta que modifican el Colesterol total y LDL.

Acidos Grasos Saturados

Se absorben en un 90% por el intestino. Son los más importantes como impacto sobre el colesterol total: dan cuenta del 60 a 80 % de los cambios observados en el .

Cuatro son los más importantes: Láurico (C12:0) Mirístico (C14:0) Palmítico (C16:0) y Esteárico (C18:0). Sólo 3 de los destacados elevan el colesterol, reduciendo los receptores para LDL. MCT (C8:0 y C10:0) y Esteárico no elevan el colesterol.

El consumo de **10 g de grasa saturada por semanas eleva 8 a 10 mg el colesterol LDL.**

Acidos Grasos Monoinsaturados

Cis y Trans

Oleico C18:1 cis

Un 50% se encuentra en el aceite de oliva, de cártamo*, de maravilla* y canola.

El consumo diario de Monoinsaturados cis es de 20 a 50g provenientes de alimentos animales y vegetales en un 50 %.

El efecto de los cis monoinsaturados es neutral sobre el colesterol.

La dieta mediterránea los contiene de preferencia y se asocia con incidencia baja de ECA.

Acidos grasos Poliinsaturados:

a) Omega-6 Linoleico b) Omega-3 Eicosapentaenoico (C20:4) Docosahexaenoico (C22:6) Linolénico (C18:3) c) Transácidos.

Los Monoinsaturados trans como el ácido Eláidico se encuentran en la grasa animal y en los aceites vegetales hidrogenados. El consumo diario es de 6 a 8 g.

Colesterol

Forma parte de los alimentos de origen animal. La yema de un huevo 213 mg; 100g de hígado 380 mg y de sesos 500 mg

Un 40 a 60 % del colesterol de la dieta se absorbe en el intestino. No siempre el impacto sobre el colesterol sanguíneo es igual (mayor o menor absorción- fenotipos de apo Eo – o síntesis). **25 mg de colesterol de la dieta suben 1 mg el colesterol sanguíneo.** Existe un valor umbral y un valor techo para el colesterol dietético: Bajo 100 y sobre 500mg de consumo diario, no se producirían mayores cambios en la colesterolemia.

Alcohol.

El alcohol induce cambios en las lipoproteínas del plasma y sus metabolitos. El efecto depende de la dosis y forma de la ingesta, susceptibilidad individual, variables genéticas y factores de la dieta. **Menos de 60 g** estimula la síntesis de apo A 1 y apoA2 y la subfracción de HDL 3. Sobre estos valores estimula la síntesis de triglicéridos (VLDL). La ingestión crónica y pesada determina disminución de LDL y aumenta HDL 2 explicando el menor riesgo de los alcohólicos crónicos de hacer enfermedad coronaria (Am Heart J 1987;113:458-464. Taskinen Finlandia).

Fibra dietaria

La fibra soluble tiene efectos sobre el Colesterol total y LDL. Dos onz. de salvado de avena (11g de fibra total y 6g de fibra soluble) o de harina de avena (5 g de fibra total y 3 g de fibra soluble) **bajan 5 mg / dl** el colesterol total y HDL. Los estudios de excreción fecal de grasa no han aclarado el mecanismo.

Dieta para corregir la hipercolesterolemia:
Nivel 1

NUTRIENTE	APORTE (% DE CALORIAS TOTALES)
Grasa total	30%
Grasa Saturada	10%
Grasa poliinsaturada n6/n3 = 3/1	10%
Grasa Monoinsaturada	10%
Colesterol	300 mg/ día
Fibra	15 – 20 g / 1000 Cal
Antioxidantes	Vit E, Vit A, Se, Cu, Zn, Mn
Hidratos de Carbono	50 – 60%
Proteína	15%

Si el objetivo lipídico no se cumple se pasa al nivel 2. Si el paciente ya tiene una complicación por aterosclerosis se inicia la dieta con el nivel 2.

Nivel 2

Difiere del anterior en: Grasa saturada se reduce a 7 % de las calorías totales, grasa monoinsaturadas 13% de las calorías totales, colesterol se reduce a 200 mg y las proteínas un 50% deberán ser de origen vegetal. En términos de alimentos significa privilegiar el consumo de:

- Vegetales y fruta
- Pescado en lugar de carnes de res o aves de corral, cecinas y embutidos
- Carnes magras, pollo sin cuero.
- Usar aceites vegetales, preferentemente de oliva y margarinas en lugar de mantequilla, crema de leche, quesos y mayonesa.
- Cereales y legumbres.

Dieta para corregir la hipertrigliceridemia:

De primera importancia es la restricción de calorías para controlar el peso, la gran mayoría son obesos y diabéticos.

A diferencia de la anterior se omite el alcohol, los hidratos de carbono simples como sacarosa y fructosa con moderación, las grasas saturadas conservan el 10% y el 30% como grasa total. En casos severos de hiperquilomicronemia el aporte de grasa se reduce drásticamente a 20% o menos. Se incorporan ácidos grasos de cadena media en forma de aceite (MCT oil) que aportan 7 calorías por gramo en dosis de 20 ml al día.

Medidas farmacológicas.

La intervención con fármacos se inicia cuando las medidas no farmacológicas no logran la meta propuesta para la categoría de riesgo en un lapso de tiempo prudente: **4 – 6 semanas**.

En algunas hipercolesterolemias se inician desde un comienzo: **Hipercolesterolemia familiar, isbetalipoproteinemia, en prevención secundaria** donde los objetivos son muy exigentes dado el alto riesgo.

En la mujer pre menopáusica en edad fértil el uso de fármacos en lo posible debe ser pospuesto, insistiendo en las medidas no farmacológicas. El uso de resinas y omega – 3, sería preferible.

El pronóstico de una mujer después de un infarto de miocardio o revascularización coronaria es igual o peor que el de un hombre de la misma edad, por lo tanto el tratamiento deberá ser agresivo.

En los individuos de edad mayor el tratamiento parecería cuestionable, sin embargo tienen más factores de riesgo comenzando por la edad, el sedentarismo, más hipertensión y

diabetes. Los efectos de prevención observados en el adulto mayor son similares a personas de menor edad y si el tratamiento va a contribuir a mejorar la calidad de vida y no hay contraindicaciones no habrían razones para no hacerlo.

Hipercolesterolemia

1. Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG- CoA reductasa): Estatinas.

Son en la actualidad las drogas de primera línea para tratar las elevaciones del colesterol.

Mecanismo de Acción: Inhiben la enzima clave para la biosíntesis del colesterol, que cataliza el paso de HMG a mevalonato, en forma competitiva y reversible. La reducción de colesterol en el plasma aumenta la síntesis de receptores para LDL, aumentando la extracción plasmática de estas partículas en los heterozigotos de HCF. Las estatinas tienen gran hepatoselectividad, importante porque 2/3 del colesterol endógeno proviene de la síntesis hepática. En dosis elevadas reducen triglicéridos y el mecanismo es aun especulativo (Lea and McTavish D .Drugs,1997;53:828 – 847)

Eficacia : Reducen LDL entre un 15 a 60%,aumentan HDL entre 5 y 10% y los TG se reducen entre 10 y 20%.

Efectos adversos y tolerancia:

Hepatotoxicidad con elevación de transaminasas en 2 a 5% de los pacientes. Si el valor se eleva 3 o más veces sobre el normal en forma persistente, el fármaco deberá ser suspendido.

Miopatía con mialgia y artralgia se observa en un 10%; la progresión a rabdomiolisis que amenaza la vida es afortunadamente poco frecuente. La elevación de enzimas musculares CK no siempre guarda relación directa con la gravedad de los síntomas. El efecto miopático parece guardar relación con el potencial hipolipemiente de la droga, por cuanto la administración de mevalonato revierte.

Las estatinas no están aceptadas para se usadas en niños.

Están contraindicadas durante el embarazo, en el daño hepático, en la insuficiencia renal o en estados que la favorezcan. En cualquier condición médica aguda grave como sepsis, gran cirugía, deben ser suspendidas.

Dosificación de estatinas : meta LDL de 100

LDL mg/dl	LDL mg/dl	LDL mg/dl
110 - 160	170 - 215	220 -245
% Reducción de LDL	% Reducción de LDL	% Reducción de LDL
10 a 38	41 a 54	55 a 60
Fluvastatina 20- 80 mg	Lovastatina 40 – 80 mg	Atorvastatina 40 a 80 mg
Pravastatina 10 – 40 mg	Pravastatina 40 mg	
Lovastatina 10 – 40 mg	Simvastatina 40 – 80 mg	
Simvastatina 5 – 40 mg	Atorvastatina 20 – 40 mg	

Dosis de estatinas: Genérico	Dosis mg
Atorvastatina	10 - 80
Fluvastatina	40 - 80
Lovastatina	20 - 80
Pravastatina	10 - 40
Simvastatina	10 - 80

Indicaciones aceptadas para las estatinas:

Hipercolesterolemia primaria del adulto.

- Familiar heterozigota y homozigota (*).
- Familiar combinada.
- Familiar con defecto de apo B 100.
- Otras:patrones II a y II b.

(*Atorvastatina)

Interacciones con otros Fármacos:

FARMACO	EFEECTO
Digoxina Estrógenos	Aumentan niveles
Anticoagulantes	Aumentan el tiempo de sangría y protrombina
Ciclosporina Macrólidos Fibratos Niacina Azoles (Ketoconazol,metronidazol etc.)	Miopatía Rabdomiolisis Insuficiencia renal aguda

Control de eficacia: Solicitar perfil lipídico al mes, y luego cada 4 y 6 meses.

Control de efectos adversos:

Monitorizar transaminasas cada mes el primer trimestre, cada 2 meses el resto de año y cada 6 meses después.

Suspender el fármaco si se elevan 3 veces o más, al notar una elevación es preferible adelantar el control a la semana o 15 días.

Monitorizar creatinquinasa (CK) cada mes el primer trimestre, cada 2 meses el resto del año y cada 6 meses después.

Se considera marcado y grave un aumento de 10 veces y el fármaco debe suspenderse, aumentos menores suelen ser transitorios.

Tanto las transaminasas como la CK deben determinarse antes de iniciar el fármaco.

La monitorización será más estrecha cuando se asocian fármacos o se utilizan dosis elevadas.

2. Resinas

Utilizadas de segunda línea. No son absorbibles.

• Mecanismo de Acción:

Secuestran sales biliares en el lumen del íleon y aumentan la excreción de esteroides fecales. La excreción de ácidos biliares alcanza 2 y 3 g al día, siendo lo normal de 1g diario.

En el hígado estimulan la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol, disminuyen el colesterol en el hepatocito, aumentan la síntesis de colesterol, aumentan el número de receptores para LDL y el catabolismo de LDL.

Un requisito para la acción es la síntesis de receptores apo B/E como ocurre en la hipercolesterolemia familiar heterozigota, hiperlipidemia familiar combinada y en la hipercolesterolemia por defecto de apo B 100 familiar.

• Eficacia:

Reducen: Colesterol total en 15 a 20 %; Colesterol- LDL en 15 a 30 %

Aumentan: Colesterol- HDL en 3 a 8 %; Triglicéridos en 10 a 50 % (*)

(*) El aumento es mayor en presencia de hipertrigliceridemia familiar, de remanentes, y dislipidemia combinada.

La respuesta a resinas es muy variable e individual en los pacientes.

En tratamiento combinado, potencian el efecto de las estatinas en 20 a 25 %, y del ácido nicotínico en 40 y 55% y también el de los fibratos

En estudios de intervención como el Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC- CPPT) se observa una disminución de un 19% de infartos y muerte coronaria. En prevención secundaria está el FATS, estudio de regresión, que demuestra un 75% de disminución de eventos cardiovasculares con Colestipol asociado a lovastatina o ácido nicotínico. Otro estudio es el STARS, donde se utilizó colesteramina.

Efectos adversos: Al no absorberse no tienen toxicidad sistémica, pero son mal toleradas y alteran la absorción de otros fármacos y aumentan la producción hepática de VLDL y triglicéridos.

La constipación es un efecto destacado y deben administrarse con gran precaución en pacientes con patología anorectal y diverticulosis por el riesgo de complicación.

Alteran la absorción de vitaminas liposolubles, folatos y fármacos como digital, tiazidas, warfarina, betabloqueadores, levotiroxina, tiazolidinodionas y estatinas.(Micromedex ,1997)

Dosificación:

Genérico	Presentación	Dosis
Colesteramina	Polvo 210 g Sobres de 4 g	8 a 24 g
Colestipol	Polvo Sobres de 5 g	15 a 30 g

Se administran antes o con las comidas y con abundante líquido. Se recomienda iniciar la dosis menor posible, probando tolerancia. Si se administra en conjunto con otros fármacos debe separarse por 2 horas la administración.

Indicaciones aceptadas: Hipercolesterolemia familiar heterozigota, Hipercolesterolemia por defecto de apo B 100 e hiperlipidemia familiar combinada.

Interacción con otros fármacos: Tener presente que alteran la absorción de vitaminas liposolubles y folatos, los cuales deben suplementarse en forma adicional y separados en horarios apropiados para no interferir la absorción. Lo mismo rige para otro tipo de fármacos.

Control de eficacia: Perfil lipídico

Control de efectos adversos: Monitorizar clínicamente la constipación y sus complicaciones, tiempo de protrombina y carotinemia esporádicamente.
Hipertrigliceridemia

Fibratos

Fueron usados para tratar dislipidemias con colesterol elevado, antes de la existencia de estatinas eficaces y seguras. Son fármacos útiles para el tratamiento de las hipertrigliceridemias y las dislipidemias mixtas con triglicéridos predominantes y pueden asociarse a otros hipolipemiantes.

Los más usados son el **gemfibrozilo** (que no es un derivado del ácido fibríco propiamente tal, bezafibrato), **ciprofibrato**, **fenofibrato** y **etofibrato**. Los efectos más reconocidos son la disminución de triglicéridos y el aumento de HDL en forma significativa.

Mecanismo de Acción: Hay evidencias que demuestran un aumento del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, relacionado con la mayor actividad de la lipasa lipoproteica y de la lipasa hepática por una parte, y una disminución de la secreción de VLDL por otra al disminuir la síntesis de triglicéridos en el hígado. En el tejido adiposo disminuyen la lipólisis.

Ultimamente se ha comprobado que la acción estaría vinculada con receptores nucleares conocidos como receptor activado para proliferación peroxisomal (PPAR). El factor controlaría algunos genes relacionados con el metabolismo lipídico y entre ellos el que codifica apo - C III y también modifican la síntesis de LPL. La activación de PPAR disminuye la presencia de apo C – III plasmático y aumenta la extracción de quilomicrones y VLDL del plasma. Hay otros efectos atribuidos a los fibratos sobre el colesterol como la estabilización del receptor para LDL y el aumento del catabolismo de LDL, la disminución de la proporción de LDL pequeñas y densas y aumento del colesterol HDL.

Otros efectos no lipídicos antiaterogénicos: destacan la reducción de las concentraciones de fibrinógeno, la disminución de la agregación plaquetaria, disminución del factor VIIc y de la viscosidad plasmática.

Eficacia: En hipertrigliceridemias, diferentes ensayos demuestran una disminución de triglicéridos de 40 a 60% y aumento de HDL de 20 a 30%. En dislipidemias mixtas es esperable una reducción de LDL en 10%, de triglicéridos en 43% y un aumento de HDL de 20%.

El ensayo más importante en prevención primaria con estos fármacos ha sido con gemfibrozilo: Helsinki Heart Study, donde el seguimiento a 5 años demostró una reducción de 34% en la incidencia de cardiopatía coronaria en relación al placebo. El resultado fue impresionante en el subgrupo que mostraba índice de masa corporal(IMC) >26, LDL/HDL > 5, Triglicéridos >200mg/dl con una reducción del riesgo de 75%,(Frick et al. N Engl J Med 1987;317:1237-1245. y Tenkanen et al Circulation 1995;92:1779-1785.) A la fecha no existe ninguna comunicación que sea equiparable en la reducción del riesgo, incluyendo las estatinas en grupos seleccionados de pacientes en prevención primaria, secundaria con colesteroles altos y límites en el riesgo. (WOSCOPS; AFCAPS- TexCAPS/ 4S, CARE, LIPIDS.)

Otro estudio el BECAIT, de prevención secundaria en individuos jóvenes con bezafibrato demostró reducciones importantes en la progresión de lesiones (Ericsson, Lancet 1996;347:849-853).

A diferencia de las estatinas la sobrevida general mejor, no se ha demostrado con los fibratos.

Efectos adversos:

En general los fibratos son bien tolerados. En algunos casos pueden observarse molestias gastrointestinales, cefalea, ansiedad, vértigo, alteraciones del sueño, mialgia alteraciones de la libido, aumento del apetito, alopecia. Se describen alteraciones enzimáticas del hígado y miositis con elevación de CK que puede aparecer desde los 2 meses de iniciado el tratamiento hasta 2 años después. La litogenicidad fue demostrada con clofibrato, pero no ha sido descrita con los más nuevos.

Están contraindicados en presencia de daño hepático y renal

Dosificación:

Genérico	Presentación mg	Dosis mg al día
Gemfibrozilo	600 y 900	900 a 1200 (600x 2v)
Bezafibrato retardado	400	400
Ciprofibrato	100	100
Fenofibrato	100	100 a 300
Fenofibrato retardado	200	200
Etofibrato	100	100

Interacción con otros fármacos:

Está relacionada con aquellos medicamentos que utilizan el citocromo P450 (CYP 3 A 4) para su metabolización o lo inhiben como macrólidos, azoles, felodipino, estatinas, ciclosporina que tienden a aumentar los niveles del fármaco en la sangre, potenciando por ejemplo la miotoxicidad. También compite con otros fármacos que se unen a proteínas sanguíneas como albúmina, es el caso de los anticoagulantes que aumentan su efecto, requiriendo de controles de coagulación más frecuentes y ajuste de dosis, y algunos hipoglicemiantes orales (tolbutamida, glibenclamida y metformina), que necesitan controles de glicemia más frecuentes para su ajuste por el riesgo de hipoglicemia.

Asociados a estatinas aumentan el riesgo hepatotóxico y de miositis 1%, asociado a ciclosporina pueden producir miositis, aunque en menor proporción que lo observado con las estatinas.

La interacción con el jugo de pomelo que utiliza CYP 3 A 4, no se observa como con otros fármacos que tienen menor biodisponibilidad.

Control de eficacia: Perfil lipídico al mes, al inicio del tratamiento, cada 2 meses el primer trimestre y luego cada 3 meses y cada 6 a partir del segundo año de tratamiento.

Control de efectos adversos: Monitorizar con transaminasas y CK en paralelo con el perfil lipídico, es necesario un control basal antes de iniciar el fármaco, no es infrecuente el hígado graso y la esteatohepatitis en estos pacientes (ecotomografía de abdomen es un método no invasivo útil en manos experimentadas).

Acipimox

El perfil de mala tolerancia al ácido nicotínico y sus efectos adversos, han obligado al desarrollo de análogos y derivados, como el acipimox.

Mecanismo de Acción: Aumenta la actividad de la lipasa lipoproteica, inhibe la lipólisis, la producción de VLDL, aumenta el catabolismo hepático de precursores de LDL y disminuyen el aclaramiento de apo A-I y la síntesis de apo A-II.

Eficacia: El mayor efecto se observa sobre los triglicéridos y menos sobre el colesterol. Aunque es menos potente que el ácido nicotínico es mejor tolerado.

Efectos adversos: Como se ha señalado en la literatura hemos comprobado en 40 pacientes diabéticos tratados con el fármaco y 40 con placebo que no descompensa la diabetes. Los efectos cutáneos si bien están presentes son menos frecuentes y menos intensos que los descritos para el ácido nicotínico. En suma son una alternativa para controlar una hipertrigliceridemia cuando los fibratos no son tolerados y especialmente en diabetes. Al disminuir los ácidos grasos libres podrían tener un rol en el control de la lipotoxicidad.

Dosificación: Se indica en 250 mg/ 3 veces al día.

Indicaciones aceptadas:

- Hipercolesterolemia familiar heterozigota: asociado con estatinas o resinas
- Hiperlipidemia familiar combinada: con HDL bajo y triglicéridos elevados, asociado a estatinas.
- Hiperlipidemia mixta: colesterol y triglicéridos elevados sólo o asociado a estatinas, resinas, fibratos o aceites omega-3.
- Hiperlipidemia tipo V: en dosis altas y asociados a fibratos, aceites omega-3.

Interacción con otros fármacos: Los que usan citocromo P450

Control de eficacia: Perfil lipídico

Control de efectos adversos: CPK y SGPT

Omega-3

Se ha observado que los ácidos grasos omega – 3 eicosapentaenoico (EPA) C 20: 5,n-3 y Docosahexaenoico (DHA) C 20: 6, n- 3 , en cantidad de al menos 4 g al día reducen los triglicéridos sanguíneos especialmente si están elevados. Se encuentran en productos marinos, de los cuales deben ser extraídos. Existen limitaciones tecnológicas para extraerlos en las mejores condiciones y pueden ir acompañados de vitaminas A y D que si no están bien dosificadas se corre el riesgo de intoxicación. También se ha señalado que si no están bien refinados pueden contener pesticidas.

Mecanismo de Acción: Reducen triglicéridos, aunque elevan el colesterol LDL; también elevan el HDL.

Eficacia: Reducen triglicéridos en un 39 % y aumentan HDL en 6 %. No están aun establecidos los beneficios en la cardiopatía coronaria

Tienen otros efectos extra lipídicos que resultarían beneficiosos sobre la cardiopatía coronaria ,relacionados con la coagulación aditivos a la aspirina, reducen la presión arterial y son antiinflamatorios y disminuyen las arritmias.

Efectos adversos: Controlar efectos sobre la coagulación. Otros se desconocen porque no hay estudios de seguimiento al respecto.

Dosificación: Se recomienda alrededor de 4 a 10 g al día.

Indicaciones propuestas:

- Hipertrigliceridemias severas (patrón IV y V), asociados a fibratos, ácido nicotínico y derivados. Se ha discutido su uso en la dislipidemia diabética. No existen todavía conclusiones. No estarían indicados en la hipercolesterolemia aislada.
- Otros tratamientos utilizados incluyen el trasplante hepático, la aféresis de lipoproteínas y la terapia génica en algunas hipercolesterolemias severas como sería la homocigota familiar.

Dislipidemia Mixta

Como primer objetivo, reducir el C- LDL, luego elevar HDL y reducir TG.

Las Estatinas se usan como primera línea si los TG están bajo 400 mg/dL

Los Fibratos son de primera línea con TG de 400 mg/dL o más y si existe un HDL bajo.

Las asociaciones sirven cuando la meta propuesta no se cumple y el riesgo es muy alto como sería en una categoría 1 con enfermedad coronaria presente o sus equivalentes. La monitorización de CPK y SGPT debe ser muy estrecha.

Es preferible usar asociaciones ya probadas y considerar la vía de metabolización del fármaco. Evitar los que utilicen al mismo tiempo el citocromo P 450 como vía de metabolización.

Hiperquilomicronemia

El tratamiento de la Hiperquilomicronemia severa y en presencia de pancreatitis requiere de plasmaféresis, La plasmaféresis remueve los quilomicrones y el recambio de plasma fresco aporta apoCII. En presencia de diabetes decompensada la insulino terapia intensificada tiene buenos resultados y en otros casos se ha usado heparina, activador de apoCII, denominada factor clarificante del plasma.

Hipertrigliceridemia

La respuesta a las medidas no farmacológicas es muy importante ante la reducción de peso, actividad física, control de la diabetes, detención del alcohol, reducción de hidratos de carbono simple y reemplazo u omisión de fármacos que eleven triglicéridos.

Medidas farmacológicas: como primera línea los fibratos, el ácido nicotínico o su análogo (acipimox) y los aceites omega 3. Las dosis, efectos adversos e interacción farmacológica se expuso con el manejo de hipercolesterolemia.

Bibliografía.

1. Khachaturian AK The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. Am J Med 1964, 37:402-7
3. Frederickson DS, Goldstein JL, Brown MS The familial hyperlipoproteinemias en : Stanbury JB, Wingarden JB and Fredrickson DS. The metabolic basis of inherited disease. (4th ed) Nueva York McGraw Hill Inc .1978, 604-655.)
4. Carmena R, Real TJ y Ascaso JF. Hipercolesterolemias primarias: hipercolesterolemia familiar, defecto de apoB-100 e hipercolesterolemia poligénica. En: Carmena R y Ordovás JM. Hiperlipemias clínica y tratamiento. Ed Doyma SA. 1999, 85-97)
5. Gotto A and Pownall H. Considerations in the clinical evaluation of dyslipidemia. En: Manual of Lipid Disorders Reducing the risk for coronary heart disease. 2nd Ed. 1999, Williams and Wilkins. 225-245.)
6. Stone NO, Levy RI, Fredrickson DS and Verter J Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. Circulation 1974, 49:476)
7. Rauh G, Keller C, Schuster H et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a common cause of primary hyperlipidemia. Clin Invest 1992, 70: 77-78.
8. Zulewski H et al. J Lipid Res 1998, 39: 380 - 387.
9. Durrington PN Hyperlipidemia: diagnosis and management 1995, Ed. 2 nd Oxford
10. Carmena R y Ordovás JM. Hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia). En: Carmena R y Ordovás JM. Hiperlipemias clínica y tratamiento. Ed Doyma SA. 1999, 117-125
11. Mahley RW, Rall SC Jr In : Scriver CR et al eds The metabolic and molecular bases of inherited disease. Ed 7th vol 2 New York McGraw-Hill 1995, :1953- 1980
12. Austin MA and Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low - density lipoprotein, and lipoprotein (a) as risk factors for coronary heart disease. Med Clin of NA, 1994, 78: 99 - 115.
13. De Graaf J and Stalenhoef AFH Defects of lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipoproteinemia. Curr Opin in Lipidol 1998, 9: 189-196).
14. Grundy SM, Chait A, Brunzell JD Familial combined hyperlipoproteinemia workshop. Atherosclerosis 1987, 7:203 - 207.
15. Santamarina - Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. Endocrinol and Metab Clin NA. 1998, 27:551 -567.
16. Benlian P, de Gennes JL, Foubert J et al. Premature atherosclerosis in patient with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. N Engl J Med , 1996, 335:848 - 854).
17. Brunzell JD. Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the hyperchylomicronemia syndrome. En Scriver CR et al eds The metabolic and molecular bases of inherited disease. Ed 7th vol 2 New York McGraw-Hill 1995, :1953- 1980).
18. Santamarina - Fojo S. The familial chylomicronemia syndrome. Endocrinol and Metab Clin NA. 1998, 27:551 -567).
19. Chait A, Robertson HT and Brunzell JD . Chylomicronemia syndrome in diabetes mellitus. Diabetes Care. 1981, 4: 343 - 348.
20. Carmena R Hipertrigliceridemias primarias. En Carmena R y Ordovás JM. Hiperlipemias clínica y tratamiento. Ed Doyma SA. 1999, 107 - 115.
21. Miller M, Moalemi A, Seidler A et al. Predictors of cardiovascular mortality in women: A 15 years Follow - up study. Circulation 1992, 86: I - 674.
22. Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG et al. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. Metabolism. 1976, 25:313 - 320.
23. Genest JJ, Martin Munley S, McNamara JR, et al: Prevalence of familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992, 85:2025- 2033.
24. Genest J, McNamara JR et al. Prevalence of lipoprotein (a) Lp(a) excess in coronary artery disease. Am J Cardiol 1991, 67:1039 - 1045.
25. Stein JH, Rosenson RS: Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. Arch Intern Med 1997, 157:1170.
26. Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. Modulation of lipoprotein (a) atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderate cholesterol. J Am Coll Cardiol 1997, 30:1491-.

27. Ordovás JM y Carmena R. Factores de riesgo cardiovascular . Lípidos plasmáticos y riesgo coronario. En Carmena R y Ordovás JM. Hiperlipemias clínica y tratamiento.Ed Doyma SA.1999,173 - 193.
28. Ameli S, Hultgard - Nilsson Acercek B et al.Recombinant apolipoprotein AI(Milano) reduces intimal thickening after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits. Circulation 1994,90:1935 – 1941.
29. Matsunaga T,Hiasa Y et al. Apolipoprotein AI deficiency due to a codon 84 nonsense mutation of the apolipoprotein AI gene.Proc Natl Acad Sci USA 1991,88 :2793 - 2797.
30. Consensus Statement. Diabetes Care,1993,16:106 - 112.
31. Stamler et al. Diabetes,other risk factors,and 12-yr cardiovascular mortality for men screened. Risk Factor Intervention Trial.Diabetes Care 1993,16: 434-444.
32. Pyörälä K et al Diabetes Metab Rev 1987, 3:463-524.
33. En Garber JA et al. Detection and management of lipid disorders in diabetic patients. A comentary f (see coments). Diabetes Care 1992,15:1068 - 1074.
34. Haffner SM. Managment of dyslipidemia in adults. Diabetes Care 1998, 21:160-178.
35. ADA:Clinical Practice Recommendations Diabetes Care1998,21:supp 1 Curr Opin Lipidol.1997,8:342-347.
36. Stone J N. Secondary causes of hyperlipidemia Med Clin of NA. 1994, 78, 117- 141.
37. Gardner JA l. 1928 Br Med J.2:935.
38. KaplanNM. The deadly quartet Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med 1989,149 :1514 – 1520.
39. Grundy SM. Manegement of Hypelipidemia of kidney disease. Kidney Int.1990,37:847 – 853.
40. Rubiés-Prat JL La Lipoproteína X en la colestasis. Gastroenterol Hepatol,1984,7 :144-146.
41. Zavala C.Dislipidemias y aterosclerosis.En: Beregovich J y Meruane J.Cardiología clínica.Ed 1ª,1996,Visual Ediciones.pág.349-368.
42. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Mortality rates after 10,5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. JAMA 1990, 263:1795 - 1801.
43. Friedewald WT et al. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma,with the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18: 499-502.
44. Wallach J Enfermedades metabólicas y hereditarias.En: Wallach J. Interpretación de las pruebas de laboratorio.3a Ed. 1998Masson SA.pág563-652.
45. Leser PW, Warshaw AL . Diagnosis of pancreatitis masked by hyperlipemia. Ann Intern Med 1975,82:795 - 798.
46. Warshaw AL Bellini CA,Leser PB: Inhibition of serum and urine amylasa activity in pancreatitis with hyperlipemia. Ann Surg 1975,182:72 -75.
47. Steffes MW. A simple and precise method of determining ,true sodium, potassium and chloride concentrations in hyperlipidemia. J Lab Clin Med.1976,88:683 - 688.
48. Friedewald WT et al. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma,with the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18: 499-502.
49. Braun D, Gramlich A, Brehme U et al. Post - prandial lipaemia after amoderate fat challenge in normolipidaemic men with and without coronary artery disease.Jof cardiovasc Risk,1997,4:143-149.
50. NCEP.Second report of the Expert panel on detection,evaluation,and treatment of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel II). Circulation, 1994,89:1329 - 1445.
51. Castelli Wand Fernández-Cruz. Cardiovascular risk factors an international journal,1994,3: (1 s) Ed española.
52. BachorikPS,Rifkind BM and Kwiterovich PO. Lipids and dyslipoproteinemia en:Henry JB.Clinicaldiagnosis and management by laboratory methods.19thEd.1996 by WB Saunders Company.pp208-236.
53. Camejo G y Hurt-Camejo E. Consideraciones fisicoquímicas sobre las lipoproteínas y su metabolismo.En:Carmena R y Ordovás JM.Hiperlipidemias clínica y tratamiento.1999Ediciones Doyma S.A.pág.1-32.
54. Avogaro B,Cazzolatto G, Bittolo Bon G and Quinci GB. Are lipoprotein better discriminators than lipids for atherosclerosis? Lancet, 1979,1:m901-903.

55. Wallach J Parámetros sanguíneos básicos: alteraciones debidas a enfermedades. en Wallach J Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 3ª Ed 1998. Masson S.A. pág 39-100.
56. Bachorik PS: Cardiovascular disease and hyperlipidemia. Curr Opin Lipidol 1994b;5:U150.
57. Nguyen A, Henry JB, and Sunheimer RL. Principles of instrumentation En: Henry JB Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 19th Ed. 1996. by WB Saunders Company. pp 53-73

AUTOEVALUACION FINAL

1. Una de las siguientes hiperlipidemias primarias cursa con elevación exclusiva de colesterol LDL

- a) Disbetalipoproteinemia.
- b) Hipercolesterolemia poligénica.
- c) Hipertrigliceridemia familiar
- d) Hiperlipidemia familiar combinada
- e) Defecto familiar de lipoproteinlipasa

2. La hipercolesterolemia familiar por defecto de receptores para LDL se caracteriza por:

- a) Aclaramiento plasmático y catabolismo de LDL aumentados.
- b) Los heterocigotos presentan enfermedad cardiovascular antes de los 20 años.
- c) Las cifras de colesterol en todos los casos son superiores a 600 mg/dl.
- d) La cardiopatía coronaria y xantomas se presenta en homocigotos y heterocigotos.
- e) El diagnóstico diferencial con el defecto de apo B-100 es fundamentalmente clínico.

3. Los 3 fenotipos de la hiperlipidemia familiar combinada son:

- a) II a, II b y IV.
- b) II a, II b y III.
- c) II b Lp(a) y Iib.
- d) II a, III y IV.
- e) II b, IV y V.

4. La hipercolesterolemia poligénica incluye una serie de manifestaciones donde destaca:

- a) El fenotipo II a es secundario a un defecto exclusivo de absorción intestinal de colesterol.
- b) Es la más frecuente de las hipercolesterolemias.
- c) Comienza después de los 50 años.
- d) Tiene un riesgo cardiovascular bajo.
- e) Los xantomas y xantelasmas son de aparición tardía.

5. La disbeta lipoproteinemia familiar se manifiesta por:

- a) Hipertrigliceridemia endógena y exógena con colesterol de 250 mg/dl o inferiores.
- b) Relación Colesterol-VLDL/Triglicéridos superior a 0,3.
- c) Defecto de apo C-II.
- d) Cardiopatía coronaria prematura y en forma exclusiva.
- e) Es poco frecuente la enfermedad vascular periférica.

6. La hiperapobetalipoproteinemia se expresa por:

- a) No tener relación con el infarto de miocardio.
- b) Hipercolesterolemia con LDL mayor de 200 mg/dl
- c) Las manifestaciones cardiovasculares ocurren generalmente en ausencia de hipertrigliceridemia.
- d) Los xantomas ocurren en 10% de los casos y tiene hiperinsulinismo asociado.
- e) Hipoalfalipoproteinemia.

7. La lipoproteína Lp(a) elevada constituye:

- a) Riesgo de pancreatitis aguda.
- b) No se asocia con enfermedad coronaria prematura
- c) Los niveles plasmáticos bajan cuando el colesterol LDL es mayor de 160 mg/dl.

- d) Los niveles bajan con la diabetes, infarto agudo de miocardio, homocisteinemia.
e) Un 15% de las personas con enfermedad coronaria prematura tienen exceso de Lp(a).

8. ¿Cuál de los siguientes factores ambientales no gatilla una hiperquilomicronemia?

- a) Hidratos de carbono
b) Grasa saturada.
c) Alcohol.
d) Colesterol.
e) Estrógenos.

9. La pancreatitis aguda en las hiperlipidemias se manifiesta en las siguientes condiciones:

- a) Hipertrigliceridemia endógena con HDL bajo.
b) Analfalipoproteinemia.
c) Disbetalipoproteinemia
d) Sólo como causa de hipertrigliceridemia
e) En presencia de hiperquilomicronemia con cifras de triglicéridos superiores a 1000mg/dl

10. La hipercolesterolemia no se observa en presencia de:

- a) Hipotiroidismo.
b) Colestasis.
c) Síndrome nefrótico.
d) Estrógenoterapia
e) Dieta rica en grasa saturada.

11. La Hipertrigliceridemia no se asocia con:

- a) Alcohol.
b) Exceso de hidratos de carbono en la dieta.
c) Exceso de colesterol en la dieta
d) Tiazidas.
e) Obesidad.

12. En la diabetes se ha observado que:

- a) El 75 a 80% de los diabéticos fallece por aterosclerosis en los países desarrollados.
b) La diabetes es un factor de riesgo cardiovascular independiente.
c) El riesgo de enfermedad coronaria es 3 a 4 veces mayor en la diabetes.
d) Las dislipidemias ocurren en el 20 a 60 % de los diabéticos.
e) Todas las anteriores.

13. La evaluación de lípidos en diabetes establece como alto riesgo:

- a) Colesterol LDL > 130 colesterol HDL < 35 Triglicéridos > 200
b) Colesterol LDL > 100 colesterol HDL < 45 Triglicéridos > 200
c) Colesterol LDL > 160 colesterol HDL < 55 Triglicéridos > 200
d) Colesterol LDL > 130 colesterol HDL < 55 Triglicéridos > 200
e) Colesterol LDL > 130 colesterol HDL < 45 Triglicéridos > 250

14. El hipotiroidismo es la segunda causa de dislipidemia 2ª y se asocia a:

- a) Un patrón lipídico con elevación de HDL > 55 mg/dl.
b) Hipertrigliceridemia exógena preferentemente.
c) Disminución de Lp(a) y elevación de TSH.
d) Existe mayor afinidad de LDL y su receptor.
e) Elevación del colesterol entre 250 a 600 mg/dl y TSH.

15. En los exámenes de laboratorio para las dislipidemias no es correcto señalar que:

- a) El perfil lipídico es el método de elección en la clínica.
b) Las apo A-I y B-100 no son mejores que los lípidos para valorar el riesgo cardiovascular.

- c) El colesterol LDL sirve para estimar el riesgo cardiovascular.
- d) La ultracentrifugación es el método de referencia para determinar lipoproteínas.
- e) Un colesterol HDL > de 60 es un factor de riesgo negativo para tener infarto cardíaco.

16. El colesterol sérico puede variar en sus determinaciones a raíz de:

- a) Determinación posprandial.
- b) Aumenta 10 a 15% en decúbito.
- c) Se puede tomar una muestra en las primeras 24 horas de un infarto cardíaco.
- d) Aumenta en el infarto agudo de miocardio.
- e) Las infecciones agudas y graves no interfieren con la determinación.

17. La siguiente aseveración es válida para el colesterol LDL :

- a) Sirve para hacer el diagnóstico diferencial de las hipercolesterolemias.
- b) Se calcula si se conoce el colesterol total, HDL y triglicéridos.
- c) Sólo se determina por ultracentrifugación o electroforesis de lipoproteínas.
- d) El cálculo es válido si los triglicéridos están bajo 400 mg/dl y no hay un fenotipo III.
- e) El método de referencia es la inmunodifusión radial.

18. La hipertrigliceridemia afecta algunas determinaciones de laboratorio de la siguiente manera:

- a) Aumenta la amilasemia.
- b) Aumenta la amilasuria.
- c) Disminuye la amilasemia y amilasuria.
- d) Aumenta la natremia y la hemoglobina.
- e) Disminuye la bilirrubina.

19. Un perfil lipídico (mg/dl) es aceptable si:

- a) Colesterol total <240 LDL <160 HDL H > 45 M >55 Triglicéridos < 250
- b) Colesterol total <200 LDL <130 HDL H > 35 M >45 Triglicéridos < 200
- c) Colesterol total <260 LDL <180 HDL H > 55 M >45 Triglicéridos < 200
- d) Colesterol total <200 LDL <130 HDL H > 45 M >45 Triglicéridos < 200
- e) Colesterol total <200 LDL <130 HDL H > 45 M >45 Triglicéridos < 200

20. En relación a las apolipoproteínas se puede decir actualmente:

- a) No aporta mayores ventajas en el estudio de las dislipidemias.
- b) Los valores sólo están estandarizados para electroforesis.
- c) Las apo A-I y B-100 son los mejores indicadores del riesgo cardiovascular que se conocen.
- d) En mujeres las cifras son menores que en los hombres.
- e) La Lp (a) es el mejor indicador de riesgo cardiovascular.

RESPUESTAS DE AUTOEVALUACION

- | | | | |
|------|-------|-------|-------|
| 1. F | 6. F | 11. c | 16. c |
| 2. F | 7. V | 12. e | 17. d |
| 3. V | 8. F | 13. e | 18. c |
| 4. F | 9. F | 14. e | 19. b |
| 5. V | 10. V | 15. b | 20. c |