

LÍPIDOS

Epidemiología, diagnóstico y clasificación de las dislipidemias

Fernando Cardona, María Isabel Queipo Ortuño y José Carlos Fernández García. Hospital Universitario Virgen de la Victoria y Universidad de Málaga. Málaga.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. EPIDEMIOLOGÍA
3. DIAGNÓSTICO
4. CLASIFICACIÓN DE LA DISLIPIDEMIAS

INTRODUCCIÓN

La dislipidemia, denominada genéricamente como aquella condición patológica donde existe una alteración del metabolismo de los lípidos, constituye una de las patologías más importantes y frecuentes en la práctica clínica. Así, la dislipidemia constituye uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más íntimamente ligados con la enfermedad cardiovascular (ECV), primera causa de muerte prematura en el mundo, siendo responsable en el año 2011 de un total de casi 17 millones de fallecimientos a nivel mundial.

Aunque de forma genérica se denomina dislipidemia a las alteraciones del metabolismo lipídico, más concretamente hablamos de hiperlipidemias cuando nos referimos a la presencia de concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, superiores a los valores normales para la población general. Estas concentraciones elevadas pueden ser a expensas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o muy baja densidad (VLDL), y en menor proporción de los quilomicrones, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) o lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Centrándonos en la fisiología lipídica, el colesterol y los triglicéridos requieren unirse a proteínas para circular por el torrente circulatorio formando las lipoproteínas. Estas lipoproteínas se diferencian por su contenido en colesterol, triglicéridos y proteínas. Por su parte, se denomina apolipoproteína (apo) a la parte proteica de una lipoproteína. Las lipoproteínas están formadas por proteínas y lípidos con una zona central hidrofóbica y una superficial con lípidos más polares y apolipoproteínas que tienen un papel estructural y funcional.

Las distintas partículas de lipoproteínas pueden diferenciarse de acuerdo con varias características: densidad, diámetro, movimiento electroforético, tipo de lípido o de apolipoproteína que las componen. De este modo, las lipoproteínas se clasifican según su densidad en quilomicrones, VLDL, IDL, LDL y HDL (tabla 1).

Desde el punto de vista fisiológico, cada lipoproteína tiene un papel en el transporte y metabolismo de los lípidos que entran con la dieta o son sintetizados en el hígado. De este modo, puede considerarse un sistema de transporte endógeno entre el hígado y los tejidos periféricos, donde intervienen las lipoproteínas que contienen apo B-100 (VLDL, IDL, LDL) y un sistema de transporte exógeno donde los quilomicrones con su apo B-48 transportan los lípidos de la dieta al hígado y los tejidos periféricos. Las lipoproteínas que contienen apo A-I (HDL) tienen un importante papel tanto en la transferencia de lípidos entre las lipoproteínas como en el transporte reverso de colesterol desde los tejidos hacia el hígado.

Tabla 1. Clasificación de lipoproteínas y su separación por ultracentrifugación, diámetro, lípidos principales, tipos de apolipoproteínas y movilidad electroforética

Tipo de lipoproteína	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	Lípidos principales	Apolipoproteínas principales	Movilidad electroforética
----------------------	-----------------	---------------	---------------------	------------------------------	---------------------------

Tabla 1. Clasificación de lipoproteínas y su separación por ultracentrifugación, diámetro, lípidos principales, tipos de apolipoproteínas y movilidad electroforética

Quilomicrón y remanentes	<< 1.006	500-80	Triglicéridos dieta	Apo B-48 Apo A-I, II, IV Apo C-II, III Apo E	Sin movilidad
VLDL	< 1.006	80-30	Triglicéridos endógenos	Apo B-100 Apo C-II, III Apo E	Pre-β
IDL	1.006-1.019	35-25	Ésteres de colesterol, triglicéridos	Apo B-100 Apo C-II, III Apo E	Pre-β lenta
LDL	1.019-1.063	25-18	Ésteres de colesterol	Apo B-100	β
HDL	1.063-1.210	5-12	Ésteres de colesterol, fosfolípidos	Apo A-I, II Apo C-II, III	β

Apo: apolipoproteína; HDL: lipoproteína de alta densidad; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

Hace más de 200 años que Willians Heberden describió por primera vez el fenómeno postprandial en el torrente circulatorio. Posteriormente, la relación entre lipoproteínas y ECV fue señalada por Gofman y Lindaren, y Zilvermist fue el primero en asociar los niveles de triglicéridos postprandiales con la aterosclerosis, definiéndola como un fenómeno postprandial y sugiriendo que la interacción de las lipoproteínas postprandiales con la lipoproteína lipasa arterial es un fenómeno aterogénico. Este autor formuló una hipótesis que relacionaba la generación postprandial de residuos de lipoproteínas ricas en triglicéridos con el desarrollo de arteriosclerosis.

Está demostrado que la presencia de ECV está asociada con niveles postprandiales de triglicéridos elevados. Incluso existen estudios que demuestran que la pared íntima media de la carótida (un importante marcador de aterosclerosis) correlaciona con algunas medidas postprandiales. Karpen sugirió que la medición de triglicéridos plasmáticos tras una ingesta grasa podría revelar un estado de intolerancia a la grasa ligado a un elevado riesgo de ECV, y esta situación está bajo control genético y no puede ser detectada por una simple medida de los triglicéridos en ayunas.

En el concepto de lipemia postprandial se incluye la presencia excesiva, en tiempo y concentración, de VLDL cargadas de triglicéridos, quilomicrones (QM) y partículas residuales de QM (QMR) que se producen por la acción de las lipasas (lipoproteína lipasa y lipasa hepática).

La situación postprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día, al producirse una superposición de los productos absorbidos en las distintas comidas diarias. En algunas personas se produce un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático tras una sobrecarga grasa, y es definido como hiperlipidemia postprandial. La medida de la respuesta a una sobrecarga grasa refleja una medida de la capacidad metabólica. Numerosos factores genéticos y ambientales afectan al transporte de los triglicéridos y contribuyen a la hiperlipidemia postprandial.

EPIDEMIOLOGÍA

La dislipidemia es uno de los más importantes FRCV en la aparición de ECV, primera causa de muerte a nivel mundial, produciendo más de 100 millones de muertes y 53% de los adultos norteamericanos con elevados niveles de colesterol-LDL (LDL-C). En España, la ECV también constituye la primera causa de mortalidad para el conjunto de la población española, originando en 2014 una tasa total de mortalidad de 276,6 muertes por cien mil habitantes, suponiendo el 29,66% del total de defunciones. Las dos principales patologías constituyentes de la ECV en España son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, que en conjunto son responsables de casi el 60% de la mortalidad cardiovascular total. Finalmente, la ECV es una de las causas más importantes de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad.

Entre los principales factores de riesgo asociados a la hiperlipemia se encuentran factores modificables como una dieta alta en grasa saturada o grasas trans, la obesidad, la actividad física reducida y el tabáquico. Por otra parte, causas secundarias de niveles elevados de LDL-C son la obstrucción biliar, la enfermedad crónica renal, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y el hipotiroidismo. Por último, medicamentos como los diuréticos, la ciclosporina y los glucocorticoides también se relacionan

con la aparición de dislipidemia.

Tal y como se ha introducido previamente, la dislipidemia se encuentran entre los FRCV más importantes en la inducción de ECV, tal y como ha quedado constatado por numerosos estudios, entre ellos el estudio *Framingham Heart Study* que al acuñar la expresión “factor de riesgo” facilitó un cambio en el ejercicio de la medicina. En la actualidad definimos un factor de riesgo como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad.

En 1977, el estudio *Framingham* demostró que concentraciones elevadas de colesterol LDL y reducidas de colesterol HDL predicen de una forma independiente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Desde las recomendaciones del primer consenso ATP (*Adult Treatment Panel*) en 1988, las directrices cada vez más se han centrado en el manejo de los elevados niveles de colesterol LDL en poblaciones en situación de riesgo de cardiopatía coronaria. Así, según las últimas directrices del NCEP (*National Cholesterol Education Panel*) ATP III publicadas en 2004 y confirmadas en las últimas guías, los pacientes de alto riesgo deberían mantener niveles de colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl (2,6 mmol/l), y aquellos con muy alto riesgo por debajo incluso de 70 mg/dl (1,8 mmol/l) y los que tienen riesgo extremo con niveles por debajo de 55 mg/dl.

Por otra parte, existen importantes evidencias que sugieren una correlación lineal negativa entre los niveles de colesterol HDL y la incidencia de cardiopatía coronaria. Así, los datos de cuatro grandes estudios (*Framingham Heart Study*, *the Lipid Research Clinic Prevalence Mortality Follow-up Study*, *Lipid Research Clinic Primary Prevention Trial*, *Multiple Risk Factor Intervention Trial*) estiman una reducción en el riesgo cardiovascular del 2% por cada 1 mg/dl de aumento de colesterol HDL. Además, se estima que la incidencia de enfermedad cardiovascular asociada a los niveles altos de colesterol total y los niveles bajos de colesterol HDL es de casi un 25% a 14 años.

Uno de los estudios más importantes que disponemos sobre la epidemiología de las dislipidemias lo constituye el estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*). En este estudio multicéntrico han participado más de 6.814 hombres y mujeres de Estados Unidos con edades comprendidas entre 45 y 80 años y de diferentes orígenes (38% blancos o caucásicos, 28% afroamericanos, 12% orientales y 22% de origen hispano). En este estudio se observó que la concentración media de colesterol fue de 193,5 mg/dl (5,0 mmol/l), siendo la concentración más baja en el grupo de hombres afroamericanos con 181,4 mg/dl (4,7 mmol/l) y la más alta en el grupo de mujeres blancas de origen no hispano con 201,3 mg/dl (5,2 mmol/l). La prevalencia media de dislipidemia fue del 29,3% en el grupo completo, y osciló desde el 21,0% en las mujeres asiáticas hasta el 36,9% en los hombres blancos de origen no hispano. Con respecto a la comparación de los grupos étnicos, los participantes chinos tuvieron un 20% menos de probabilidad que los sujetos blancos de origen no hispano de tener dislipidemia, y las diferencias se atenuaron cuando se ajustó por factores de riesgo, variables socioeconómicas y posibilidad de acceso a la asistencia sanitaria. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los sujetos de origen hispano, afroamericanos y blancos no hispanos. Finalmente, cuando se clasificaron los participantes según las categorías de riesgo de ATP-III, el 34,8% de participantes en el estudio MESA tuvo bajo riesgo, el 43,6% un riesgo intermedio y el 21,6% un alto riesgo de enfermedad coronaria. La prevalencia de dislipidemia fue de 11,7, 33,6 y 48,9% en esas categorías de riesgo, siendo más común en hombres que en mujeres.

Por otra parte, la Asociación Americana de la Salud estima que 100 millones de norteamericanos, un tercio de todos los norteamericanos, tienen los niveles de colesterol plasmático por encima de 200 mg/dl (5,2 mmol/l), lo cual está considerado como niveles moderadamente elevados, y más de 34 millones de los adultos americanos tienen los niveles por encima de 240 mg/dl (6,2 mmol/l), lo cual se considera como niveles lo bastante elevados para tratarlos. Así, en la población norteamericana, el estudio *NHANES-III* demostró la presencia de niveles de triglicéridos mayor a 150 mg/dl (1,7 mmol/l) en más del 30% de la población, y de HDL por debajo de 40 mg/dl (1,0 mmol/l) para varones y 50 mg/dl (1,3 mmol/l) para mujeres en el 37%.

Un estudio realizado en España, ha demostrado prevalencias de hipercolesterolemia similares a la de los países de nuestro entorno, es el estudio *EUROASPIRE II*, donde el 50% de los pacientes españoles presenta valores de colesterol mayor a 5 mmol/l (193,5 mg/dl), frente a un valor medio europeo del 58,8%. Sin embargo, hay una gran variabilidad de la prevalencia frente a los países del centro y este de Europa (mayor prevalencia) y a los países asiáticos (menor prevalencia), según los últimos datos del estudio *MONICA*.

Otro estudio en España, el *Hispalipid*, ha mostrado una alta prevalencia de dislipidemia (24,4%) en la población española, aunque encontramos gran variabilidad en la prevalencia de la dislipidemia, según la antigüedad del estudio, el ámbito poblacional, la metodología y los valores de colesterol total y colesterol LDL tomados como referencia diagnóstica. La prevalencia de hipercolesterolemia en adultos está cercana al 20% si tomamos como valor de corte de colesterol mayor a 250 mg/dl (6,5 mmol/l), y al 50% si el valor de corte de colesterol es mayor o igual a 200 mg/dl (5,2 mmol/l). La prevalencia de dislipidemia aumenta con la edad hasta alcanzar un máximo en la sexta década de los varones y la séptima de las mujeres. Existe una relación directa entre la prevalencia de dislipidemias y el aumento del índice de masa corporal (IMC).

Hasta el momento, no se había establecido la prevalencia de dislipidemia existente en las diferentes zonas geográficas en España en un solo estudio y con un mismo criterio. En el estudio *HISPALIPID* encontramos que Canarias (33,9%), Murcia (30,7%) y Cataluña (28,1%) tienen prevalencias de dislipidemia superior a la global, mientras que Cantabria (18,6%) y Asturias (21,4%) son las comunidades autónomas con menor prevalencia. Esta distribución de la dislipidemia no se ajusta al patrón de mortalidad por ECV existente por comunidades autónomas, el llamado “patrón mediterráneo”. No se conocen con exactitud las razones de este patrón y posiblemente sea el resultado de una interacción multifactorial y difícilmente explicable por un solo factor de riesgo, como es la existencia de dislipidemias. Por otro lado, otros estudios han puesto de manifiesto la asociación entre los diferentes FRCV en nuestro medio. En el estudio *HISPALIPID*, el 86,4% de los pacientes dislipidémicos tenía asociado algún otro FRCV y sólo el 13,6% presentaba la dislipidemia como único factor de riesgo. Esto, asociado a que el 36,7% ya tenía alguna enfermedad cardiovascular, confiere a esta población un alto riesgo cardiovascular.

Una cuestión importante que se reproduce en la mayoría de los estudios sobre dislipidemia realizados es que los sujetos con obesidad central tienen gran probabilidad de presentar dislipidemia aterogénica (caracterizada por niveles de triglicéridos elevados, bajos de colesterol HDL y partículas pequeñas y densas de colesterol LDL). La dislipidemia aterogénica constituye un conjunto de anomalías que muestra una estrecha relación con la resistencia a la insulina, y es un fenotipo frecuente en la diabetes mellitus (DM) tipo 2 y la dislipidemia familiar combinada. Así, cuando comparamos pacientes con sensibilidad normal a la insulina con los resistentes a esta, se observa que estos últimos tienen más partículas pequeñas y densas de LDL, VLDL e IDL, lo que refleja la elevación de la apo B en este grupo de pacientes. Las elevaciones plasmáticas de LDL no son una característica típica del perfil lipídico del síndrome metabólico (SM), si bien hay grupos de pacientes que sí las tienen, como consecuencia de la expresión de una gran cantidad de partículas pequeñas y densas de LDL. De hecho, esta aparente normalidad o poca elevación de las LDL hace subestimar el riesgo cardiovascular. Las LDL son un conjunto heterogéneo de partículas lipoproteínicas que varían en tamaño, densidad, composición y capacidad aterogénica. Todas comparten su carga de colesterol, pero cuando pierden su carga en triglicéridos aumentan su densidad reduciendo su tamaño, convirtiéndose en partículas pequeñas y densas de LDL (entre 12 y 18 nm). Esta forma de LDL es altamente aterogénica y, aunque la razón de que sean tan lesivas no está clara, sólo ya desde el punto de vista mecánico su menor tamaño hace que atraviesen la pared endotelial con facilidad. Además, se sabe que su pequeño tamaño hace que tengan mayor afinidad por los proteoglicanos de la íntima de la pared arterial y que sean más susceptibles a la oxidación y, como consecuencia de ello, a ser fagocitadas por los macrófagos, lo que conduce a la aparición o progresión de la enfermedad ateromatosa.

DIAGNÓSTICO

Procedimientos analíticos en el diagnóstico de las dislipidemias

El diagnóstico de las dislipidemias se basa siempre en la comprobación analítica de la alteración lipídica. Para el diagnóstico de la dislipidemia se ha de realizar una determinación de los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL plasmáticos, además se puede determinar el colesterol LDL mediante la fórmula de Friedewald (válida siempre que los niveles de triglicéridos plasmáticos sean inferiores a 400 mg/dl [4,6 mmol/l]): $\text{colesterol LDL} = \text{colesterol total} - (\text{colesterol HDL} + \text{triglicéridos}/5)$. Cuando los niveles de triglicéridos son mayores de 400 mg/dl (4,56 mmol/l), la relación entre los triglicéridos y las VLDL se altera, por lo que la fórmula no puede ser utilizada. En este caso, se requiere de la medición directa de las LDL. También se puede calcular el colesterol no-HDL como el colesterol total menos el colesterol HDL, y este colesterol no-HDL incluye al colesterol de las IDL y al colesterol asociado a LDL, VLDL y lipoproteína A. Es decir, todo el colesterol aterogénico y no hay ninguna limitación para su cálculo como en el caso del colesterol LDL, se correlaciona de manera similar LDL-C al riesgo cardiovascular, y se recomienda cuando la concentración de triglicéridos es mayor a 2,25 mmol/l (200 mg/dl). En sujetos con hipertrigliceridemias en los que los niveles de LDL-C pueden ser inexactos por motivos metodológicos, los niveles de colesterol no-HDL y apolipoproteína B pueden ser la alternativa. En determinadas situaciones clínicas se puede medir la lipoproteína A, apolipoproteína B o algunos enzimas o proteínas asociadas al metabolismo lipídico.

Cuando se valoran los resultados analíticos obtenidos, se deben considerar los factores que influyen como fuente de variación extraanalítica en ellos, y que, en general, obedecen a diferencias intraindividuales (efectos de la comidas, la dieta o la postura y venostasis) e interindividuales (efecto geográfico, de la edad, del sexo). Por ello, es necesario disponer al menos de dos determinaciones lipídicas diferentes previas al diagnóstico de una dislipidemia, separadas por un intervalo superior a 1 semana e inferior a los 3 meses, y realizar una tercera determinación cuando las diferencias existentes sean superiores a un 25% para el colesterol total o a un 65% para los triglicéridos, usando siempre la media aritmética de dos muestras, cuya diferencia sea inferior a la indicada.

La obtención de la muestra sanguínea para la determinación de lípidos necesita una serie de recomendaciones especiales:

1. Las determinaciones deben hacerse tras 8-10 horas de ayuno, y si existen antecedentes de hipertrigliceridemia prolongar a 12 horas (sólo si, además de colesterol total, van a determinarse triglicéridos).
2. La muestra debe ser venosa y la extracción debe hacerse siempre en la misma postura (sentado).
3. La extracción debe realizarse evitando en lo posible la venostasis, el paciente debe estar sentado tras 5 minutos de reposo.
4. Para la determinación de lípidos puede utilizarse suero o plasma. En el caso de utilizar plasma, debe usarse como anticoagulante el ácido etilendiaminotetracético (EDTA), si es el caso corregir los valores obtenidos multiplicándolos por 1,03 para equivalencia con los del suero. Las muestras pueden conservarse a 4 °C si su procesamiento no va a retrasarse más de 48 horas.
5. Retrasar cualquier extracción por lo menos 3 semanas tras una enfermedad leve, o 3 meses tras cirugía, una enfermedad o traumatismos graves (infarto de miocardio), fin de embarazo o lactancia.
6. Suspender cualquier medicación no imprescindible por lo menos 1 mes antes de la extracción, en caso de utilizar fármacos no hipolipemiantes que pueden afectar al perfil lipídico (tabla 4).
7. Mantener al paciente con su dieta y estilo de vida habitual (y peso estable) durante las 2-3 semanas previas a la extracción.
8. Evitar el ejercicio físico intenso durante las 24 horas previas a la extracción.
9. En caso de embarazo diferir la extracción hasta los 3 meses.

El colesterol y triglicéridos totales y el HDL-C se miden directamente en muestras de suero o plasma, sin manipulación previa de las mismas. El LDL-C se mide indirectamente tras separar las diferentes lipoproteínas mediante el método de ultracentrifugación (técnica compleja), o bien se calcula mediante la fórmula de Friedewald (ya comentada previamente). Existen métodos que no requieren la separación de las lipoproteínas para medir LDL-C, estos utilizan detergentes o enzimas modificadas.

Determinación de colesterol

En general, los procedimientos enzimáticos colorimétricos han suplantado a los métodos químicos, aunque estos últimos se consideran como buenos estándares y se utilizan como pruebas de referencia.

Los métodos enzimáticos implican conversión de los ésteres de colesterol en colesterol libre y ácidos grasos, utilizando la enzima colesterol esterasa y colesterol oxidasa, resultando colesteno y agua oxigenada. La colesteno se cuantifica por métodos colorimétricos que incluyen la reacción con fenol en presencia de peroxidasa o a través de la reacción de la catalasa.

Determinación de triglicéridos

El principio para la determinación de los triglicéridos se basa en una serie de reacciones enzimáticas que dan lugar a la producción de un compuesto que se mide por colorimetría. Los triglicéridos mediante de hidrólisis con lipasa se produce ácidos grasos y glicerol, este reacciona con el ATP gracias a la glicerol quinasa, produciendo glicerol-3-fosfato, que más tarde se convertirá mediante la glicerol-fosfato-oxidasa en dihidroacetona y agua oxigenada, la cuantificación colorimétrica de quinoneimina procedente del peróxido de hidrogeno nos proporcionará la cuantificación de triglicéridos.

Determinación de HDL

La determinación de HDL se realiza mediante precipitación con ácido fosfotúngstico que hace precipitar las fracciones de LDL y VLDL, permitiendo mediante centrifugación la separación de estas y a continuación la determinación de colesterol HDL en el sobrenadante. También existen métodos que utilizan enzimas selectivas, detergentes y/o anticuerpos frente a la apolipoproteína B para bloquear la reactividad de las lipoproteínas no-HDL.

Otras determinaciones

También se pueden determinar las lipoproteínas, para ello, se usan las técnicas de ultracentrifugación basadas en la separación de las lipoproteínas en gradiente de densidad. Estas técnicas de ultracentrifugación pueden ser: preparatoria secuencial o en gradiente de densidad. La preparatoria o secuencial consiste en aislar las distintas lipoproteínas en distintos pasos de centrifugación, ajustando la densidad en cada uno de los pasos de centrifugación. Y la ultracentrifugación en gradiente de densidad consiste en la separación de las diferentes familias de lipoproteínas en una única centrifugación, además de en las velocidades de centrifugación, también se diferencian en el rotor empleado y en el tiempo de centrifugación, y por tanto la pureza de las fracciones obtenidas también es diferente, siendo el método que obtiene mayor pureza el que utiliza rotor basculante.

La heterogeneidad de la LDL ha sido relacionada con el poder aterogénico de las lipoproteínas. La determinación de las isoformas de LDL para la valoración del riesgo cardiovascular puede ser necesaria en una unidad de lípidos, dada la estrecha relación

existente entre las LDL pequeñas y densas y el riesgo cardiovascular. Para ello se utilizan técnicas de ultracentrifugación y electroforesis que nos permiten la separación de estas fracciones de LDL.

Otras determinaciones que se utilizan en el diagnóstico de las dislipidemias son:

- Determinación de las subfracciones de las HDL (HDL-2, HDL-3), que puede realizarse por métodos enzimáticos o por métodos de precipitación.
- Determinación de apolipoproteína B mediante métodos basados en inmunonefelometría o la inmunoturbidimetría.
- Determinación de apo C-II y C-III mediante métodos de inmunoturbidimetría para el cálculo del índice apo C-II/C-III.
- Determinación de Lp(a) mediante técnicas de ELISA (enzimoinmunoanálisis) y inmunoturbidimetría.
- Determinación de la actividad de la lipoproteína lipasa mediante la técnica de administración de heparina.
- Determinación de mutaciones en el receptor de LDL mediante técnicas de biología molecular.
- Determinación de los genotipos de apo E mediante técnicas de biología molecular.

Determinación de la hiperlipidemia posprandial

Un test de sobrecarga grasa es la herramienta más usada para la evaluación de la lipemia postprandial. Sin embargo, un gran reto de la comunidad científica es estandarizar este test. En el momento actual, los tests de sobrecarga grasa utilizados tienen una enorme heterogeneidad, por lo que una de las aproximaciones recientes es utilizar un preparado de grasa homogéneo (60 g de grasa repartidos en 12 g de grasa saturada, 35,35 g de monoinsaturada y 12,75 g poliinsaturada) y exento de carbohidratos para realizar la sobrecarga de grasa, determinando la lipemia postprandial mediante la cuantificación de la concentración plasmática de triglicéridos después de esta sobrecarga grasa o tras realizar una comida rica en grasa.

CLASIFICACIÓN DE LA DISLIPIDEMIAS

Una de las primeras clasificaciones fue la fenotípica realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1970 que modificaba la de Fredrickson del año 1963, en la que se establecían seis grupos, según la lipoproteína y el lípido aumentado (tabla 2); sin embargo, y aunque aún se emplea en la actualidad, su utilidad se ve limitada al no diferenciar entre alteraciones primarias y secundarias, ni entre las distintas enfermedades, fenotipos y genotipos, que pueden variar en su evolución.

Tabla 2. Clasificación de las lipoproteínas de Fredrickson

Fenotipos	Lipoproteína elevada	Colesterol (mg/dl; mmol/l)	Triglicéridos (mg/dl; mmol/l)
I	Quilomicrones	Normal	Muy elevados (> 1.000; 11,4)
IIa	LDL	Elevado (> 300; 7,80)	Normales
IIb	LDL y VLDL	Elevado	Elevados
III	IDL	Elevado	Elevados (300-500; 3,4-5,7)
IV	VLDL	Normal	Elevados (200-1.000; 2,3-11,4)
V	Quilomicrones y VLDL	Normal	Muy elevados (> 1.000; 11,4)

IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteína de baja densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.
Fuente: Clasificación fenotípica de las hiperlipemias (Organización Mundial de la Salud, OMS).

Por ello, en los últimos años se han desarrollado nuevas clasificaciones de las dislipidemias, atendiendo al fenotipo lipídico o al origen primario o secundario de ellas. En las líneas siguientes describiremos pormenorizadamente estas clasificaciones.

Clasificación de las dislipidemias en función del fenotipo lipídico

Una de las formas más simples, sencillas y prácticas de clasificar las dislipidemias es la que refleja el tipo de alteración lipídica predominante o fenotipo que presentan los sujetos:

1. **Hipercolesterolemia:** se caracteriza por un exceso del colesterol plasmático en ayunas y niveles normales de triglicéridos, estos niveles elevados se asocian a elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) puesto que las LDL son las portadoras del 65-75% del colesterol plasmático total, con fenotipo IIa y suero transparente. Son tres las entidades

primarias relacionadas con este grupo:

- *Hipercolesterolemia familiar (HF)*. Es un trastorno genético codominante que en forma heterocigota se da aproximadamente en uno de cada 500 individuos. Se debe fundamentalmente a mutaciones en el receptor de LDL y hasta la fecha se han descrito más de 1600 mutaciones en el receptor. Los niveles de LDL colesterol están elevados al nacer y permanecen así durante toda la vida. En adultos no tratados, los niveles oscilan entre 7 y 13 mmol/l (275-500 mg/dl), mientras que los niveles de triglicéridos y HDL permanecen normales e incluso bajos en estos últimos. Se observan xantomas tendinosos que son depósitos intra y extracelulares de colesterol en los tendones. La forma homocigota de hipercolesterolemia familiar tiene una frecuencia de un individuo por millón y se acompaña de niveles de colesterol plasmático mayor a 500 mg/dl.
- *Hipercolesterolemia poligénica*. La mayoría de hipercolesterolemias moderadas (niveles de colesterol plasmático 240-350 mg/dl (6,2-9,1 mmol/l) son de origen poligénico, esto quiere decir que intervienen números genes que interactúan con el medio ambiente y provocan la hipercolesterolemia, estos pueden ser responsables tanto de la producción excesiva como de la disminución del catabolismo de las LDL. Se presentan niveles normales de triglicéridos y HDL colesterol. No existen xantomas.
- *Déficit familiar de apolipoproteína B-100*. Este trastorno autosómico dominante es una fenocopia de la hipercolesterolemia familiar, y se debe a una mutación sin sentido en el aminoácido 3.500 que disminuye la afinidad de la LDL por el receptor de LDL. La prevalencia y manifestaciones de las formas heterocigotas y homocigotas son similares a las producidas por mutaciones del receptor de LDL.

2. **Hipertrigliceridemia:** se presentan niveles elevados de triglicéridos en ayunas y, dado que existe certidumbre menor respecto a la relación existente entre los triglicéridos y la cardiopatía coronaria que con los niveles de LDL colesterol, se han empleado para definir la hipertrigliceridemia, concentraciones superiores al percentil 90 o 95 para la edad y el sexo. Las elevaciones de triglicéridos plasmáticos se deben fundamentalmente a elevaciones de VLDL (tipo IV) o combinaciones de VLDL y quilomicrones (tipo V). El plasma suele ser transparente cuando los niveles de triglicéridos están por debajo de 400 mg/dl (4,6 mmol/l) y turbio, y/o anillo sobrenadante, cuando los niveles son mayores. No aparecen xantomas si los niveles de triglicéridos están por debajo de 1.000 mg/dl (11,4 mmol/l), cuando estos aumentan pueden aparecer. La hipertrigliceridemia abarca procesos primarios como:

- *Hipertrigliceridemia familiar*. Parece ser transmitida como un trastorno autosómico dominante, pero no se ha identificado la mutación o mutaciones responsables. Se caracteriza tanto por una disminución del catabolismo de las VLDL como por un aumento de su producción. Los elevados niveles de triglicéridos plasmáticos en ayunas (200-750 mg/dl; 2,3-8,0 mmol/l), suelen ser triglicéridos en VLDL.
- *Déficit familiar de lipoproteína lipasa y déficit de apo C-II*. El déficit familiar de lipoproteína lipasa es un trastorno autosómico recesivo, debido a una alteración o ausencia de la lipoproteína lipasa, dando lugar a una acumulación de quilomicrones en el plasma. Entre las manifestaciones se encuentran xantomas, hepatomegalia, esplenomegalia e infiltración de células espumosas en la médula ósea. En el 5-10% de sujetos con hipertrigliceridemia son heterocigotos para mutaciones en este gen y la actividad de la lipoproteína lipasa puede estar disminuida en un 20-50%. El déficit familiar de apo C-II es un trastorno autosómico recesivo, que causa un déficit funcional de la lipoproteína lipasa, con unas manifestaciones parecidas a la deficiencia de lipoproteína lipasa. Este trastorno altera la hidrólisis de quilomicrones y VLDL, acumulándose estas lipoproteínas. Los sujetos heterocigotos poseen niveles que corresponden con la mitad que los sujetos sanos, y pueden sufrir ligeras elevaciones de los triglicéridos.
- *Déficit de lipasa hepática*. La ausencia de lipasa hepática es un trastorno autosómico recesivo raro, que altera el catabolismo de las VLDL e IDL, además los individuos con este trastorno presentan HDL-2 elevada ya que la lipasa hepática interviene en la conversión de HDL-2 a HDL-3.
- *Déficit de apo-V*. Es una apolipoproteína de reciente descubrimiento, circula en menor concentración que las demás. No se conoce bien el mecanismo de acción, pero parece que tiene un papel clave en la unión de las VLDL y los quilomicrones con LPL. La mutación en ambos alelos de la apo-V puede ocasionar quilomicronemias en algunos individuos.

3. **Hiperlipidemia mixta o combinada:** aparecen elevados tanto colesterol como triglicéridos plasmáticos; cursa con suero claro o turbio, e incluye las siguientes entidades primarias:

- *Hiperlipidemia familiar combinada*. Se hereda de forma autosómica dominante, puede aparecer hipertrigliceridemia aislada, o niveles aislados elevados de colesterol o ambos, además el fenotipo puede variar a lo largo del tiempo. Se desconoce el trastorno de base, pero se ha descrito que en algunas familias pueden contribuir polimorfismos de la lipoproteína lipasa y del grupo de genes formado por las apolipoproteínas A-I, C-III y A-IV. En muchos individuos se presenta resistencia a la insulina debido probablemente al flujo de ácidos grasos libres. La hiperlipidemia familiar combinada se asocia a un aumento de secreción de las VLDL y a veces con un descenso de los niveles de colesterol LDL, cuando se presenta asociado a este aumento en la secreción, un descenso en el catabolismo provocado por defectos en la lipoproteína lipasa. La frecuencia de la hiperlipidemia familiar combinada es de un 0,5-1% en la población norteamericana y estos sujetos no presentan xantomas.
- *Disbetalipoproteinemia*. Este trastorno es raro con una frecuencia de una por cada 10.000 personas y

fundamentalmente se debe a una homocigosis en la apo E, presentando el genotipo apo E2 en homocigosis. Dado que la apo E desempeña un papel crucial en el catabolismo de los quilomicrones y restos de VLDL, estos sujetos afectados presentan elevaciones de triglicéridos y colesterol VLDL, además de quilomicrones en ayunas. Pueden presentar xantomas y depósitos de colesterol en los surcos palmares.

Clasificación etiopatogénica de las dislipidemias

Hiperlipidemias primarias

Está demostrado que las dislipidemias primarias afectan a un 5–10% de la población general. Dentro de las hiperlipidemias primarias, diferenciamos a su vez entre las formas genéticas o familiares (monogénicas o poligénicas), cuando es posible demostrar agregación familiar, y las formas esporádicas, en las cuales no se demuestran ni base familiar ni de origen secundario aparente. La mayoría tienen un origen poligénico, es decir, varios polimorfismos o mutaciones se asocian principalmente a la presencia de dislipidemia, y las diferencias que se observan entre individuos se deben a la exposición a factores ambientales, como la dieta. No siempre resulta fácil la separación entre hiperlipidemias primarias (sin causa evidente) y secundarias (donde su estudio puede poner de manifiesto una enfermedad subyacente), pues las alteraciones bioquímicas son muy semejantes, dando lugar a fenotipos superponibles, aunque a veces respondan a mecanismos moleculares muy diferentes. La expresión de una determinada hiperlipidemia viene condicionada por la genética y por la existencia de determinados factores dietéticos presentes en los individuos.

En la actualidad la clasificación más aceptada para las dislipidemias primarias se resume en la [tabla 3](#).

Tabla 3. Clasificación de las dislipidemias primarias

	GENES AFECTADOS	FENOTIPO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
MONOGÉNICAS			
HIPERCOLESTEROLEMIAS			
Hipercolesterolemia Familiar	LDLR	Ila	Xantomas Xantelasmas Arco corneal ECV precoz
Apo B-100 defectuosa familiar	APOB	Ila	Xantomas Xantelasmas Arco corneal ECV precoz
Hipercolesterolemia asociada a PCSK9	PCSK9	Ila	
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	LDLRAP1	Ila	
Hiperlipoproteinemia (A)	Lpa	Ila	
Hipercolesterolemia asociada a sitosterolemia	ABCG5 y ABCG8	Ila	Xantomas Xantelasmas Arco corneal ECV precoz
Deficiencia de colesterol –7- alfa hidroxilasa	CYP7A1	Ila	
Hipoalfalipoproteinemia déficit CETP	CETP	Ila	
Hipoalfalipoproteinemia familiar	APOA	HDL bajo	
Deficiencia familiar de HDL y enfermedad de Tangier	ABCA1	HDL bajo LDL bajo TG elevado	Organomegalia
Deficiencia de lecitina colesterol acil transferasa (LCAT)	LCAT	HDL bajo LDL normal TG elevado	
Déficit primarios de ApoB; abetalipoproteinemia; Hipobetalipoproteinemia	APOB	Hipocolesterolemia Hipotrigliceridemia	

Tabla 3. Clasificación de las dislipidemias primarias

HIPERLIPEMIAS MIXTAS			
Disbetalipoproteinemia familiar	APOE	HC y HTG (IIa, IIB, IV)	Xantomas palmares Xantomas eruptivos
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal A	LIPA	HC y HTG	Xantomas tuboeruptivos Xantelasmas
HIPOTRIGLICERIDEMIAS FAMILIARES			
Déficit de APOCIII	LPL	QM, HTG	Pancreatitis Xantomas tuberosos
Mutaciones de ANGLTL3 y ANGPTL4	APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1	HTG, QM	Xantomas eruptivos Lipemia retinalis
HIPOTRIGLICERIDEMIAS			
Déficit de APOCIII	TG bajos		
Mutaciones de ANGLTL3 y ANGPTL4	ANGPTL3 y ANGPTL4	Hipotrigliceridemia	
POLIGÉNICAS			
HIPERCOLESTEROLEMIAS			
Hipercolesterolemia poligénica	Múltiples genes; herencia en familiar primer grado <10%	HC IIa	
Hiperlipidemia familiar combinada	Múltiples genes, síntesis incrementada de ApoB	ApoB elevada, VLDL pequeñas, HDL bajo	Cardiopatía isquémica familiar
HIPERTRIGLICERIDEMIAS			
GWAS, APOC2, APOA5, APOAIV	GWAS, APOC2, APOA5, APOAIV	TG elevados, HDL bajos, asociada a ApoB baja	50% de familiares de primer grado, Hiper QM

Apo B: Apolipoproteína B; LDLR: receptor de LDL; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/hexina tipo 9; LDLRAP1 proteína adaptadora del receptor de LDL; Lpa: lipoproteína A; ABCG5 y ABCG8: transportadores ABC (del inglés ATP-binding cassette), subfamilia G, 5 y 8; CYP7A1: citocromo P450, familia 7, subfamilia A, miembro 1; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; APOA: apolipoproteína A; ABCA1: Transportador ABC (del inglés ATP-binding cassette), A1; LCAT: lecitina-colesterol aciltransferasa; APOE: apolipoproteína E; LIPA: lipasa ácida lisosomal A; LPL: lipoproteína lipasa; APOC2: apolipoproteína C2; APOA5: apolipoproteína A5; GPIHBP1: proteína ligadora de HDL anclada por glicosilfosfatidilinositol; LMF1: Factor de maduración de la lipasa 1; ANGPTL3 y 4: Proteínas similares a la angiopoietina 3 y 4; GWAS: estudios de asociación del genoma completo (del inglés genome-wide association study); APOAIV: apolipoproteína 4; TG: triglicéridos; QM: quilomicrones; HTG: hipertrigliceridemia; HC: hipercolesterolemia; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de densidad baja; ECV: enfermedad cardiovascular; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Hiperlipidemias secundarias

Las dislipidemias secundarias son aquellos trastornos del metabolismo lipoproteico producidos por enfermedades, estados fisiológicos o tratamientos con distintos fármacos. Se asocian a alteraciones de órganos que participan en el metabolismo de las lipoproteínas. Es importante su detección precoz porque suponen un factor de riesgo añadido para el desarrollo de la aterosclerosis, como ocurre en la dislipidemia diabética, y pueden complicar el tratamiento de una dislipidemia primaria o enmascararla. En la [tabla 4](#) se recogen las principales causas de dislipidemias secundarias, según los sistemas afectados y la lipoproteína elevada:

Tabla 4. Dislipidemias secundarias

Fenotipo	
Dislipidemias secundarias a enfermedades endocrinológicas y del metabolismo	
Obesidad	Hipertrigliceridemia/mixta
Diabetes mellitus	Hipertrigliceridemia/mixta
Hiperuricemia	Hipertrigliceridemia

Tabla 4. Dislipidemias secundarias

Hipotiroidismo	Hipertrigliceridemia/mixta
Síndrome de Cushing	Hipertrigliceridemia
Síndrome del ovario poliquístico	Hipertrigliceridemia/mixta
Dislipidemias secundarias a fármacos y tóxicos	
Consumo excesivo de alcohol	Hipertrigliceridemia
Anticonceptivos hormonales	Hipertrigliceridemia
Estrógenos	Hipertrigliceridemia
Progestágeno	Hipercolesterolemia
Tamoxifeno	Hipertrigliceridemia
Diuréticos	Hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia
β-bloqueantes	Hipertrigliceridemia
Corticoesteroides	Hipercolesterolemia/mixta
Anabolizantes hormonales	Hipercolesterolemia
Retinoides	Hipertrigliceridemia
Inhibidores de las proteasas	Hipercolesterolemia
Dislipidemias secundarias a enfermedades renales	
Insuficiencia renal crónica	Hipertrigliceridemia
Síndrome nefrótico	Hipercolesterolemia/mixta
Trasplante renal	Hiperlipemia mixta
Dislipidemias secundarias a enfermedades hepatobiliares	
Insuficiencia hepática	Hipertrigliceridemia
Colestasis	Hipercolesterolemia
Hepatocarcinoma	Hipercolesterolemia
Dislipidemias secundarias a otras causas	
Embarazo y lactancia	Hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia
Anorexia nerviosa	Hipercolesterolemia
Porfiria	Hipercolesterolemia
Gammapatías monoclonales	Hipertrigliceridemia/mixta
Lupus eritematoso sistémico	Hipertrigliceridemia
Sida	Hipertrigliceridemia
Estrés, sepsis, quemaduras	Hipertrigliceridemia

De todas las causas de dislipidemias secundarias describiremos a continuación las más frecuentes e importantes.

1. *Dislipidemia diabética*: la diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que requiere un seguimiento y control de los FRCV que presenta el paciente, para prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares. La DM puede afectar al metabolismo de los lípidos y lipoproteínas por varios mecanismos. En general, en la DM tipo 1, los lípidos plasmáticos suelen ser normales si la enfermedad está adecuadamente controlada. En la cetoacidosis diabética, la hipertrigliceridemia puede ser grave, a expensas de incrementos de las VLDL y de los quilomicrones; estos trastornos se acompañan de hiperproducción de VLDL y de deficiencia de lipoproteína lipasa secundaria a la insulinopenia, y suele mejorar con el control estricto de la DM. En la DM tipo 2, la resistencia a la insulina y la obesidad se combinan para causar una hipertrigliceridemia leve o moderada, y bajos niveles de colesterol HDL. En general, este patrón de dislipidemia se debe a un exceso de producción de VLDL. El colesterol LDL suele ser normal en la DM tipo 2, aunque las partículas LDL son pequeñas y densas y

está descrito que estas lipoproteínas son más aterogénicas.

En la DM tipo 2 existe un aumento de los ácidos grasos libres, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina e hiperglucemia. La lipoproteína lipasa está normal o algo disminuida, existiendo un aumento de los triglicéridos postprandiales, alteración en el aclaramiento de los quilomicrones y aumento de las LDL, que son más aterogénicas al estar alterada su morfología y composición (pequeña y densa) y son de mayor vida media. Es frecuente el descenso de colesterol HDL por disminución en su formación y aumento de su catabolismo y, en general, el colesterol HDL suele estar bien, a pesar de conseguir un buen control glucémico.

De forma adicional a estos factores, el mayor riesgo cardiovascular que presentan los sujetos diabéticos frente a los no diabéticos se debe a la elevada concentración plasmática de lipoproteínas, modificadas por procesos de glicosilación, oxidación o ambos, produciendo un proceso de aterosclerosis precoz y generalizada.

2. **Hipotiroidismo:** el hipotiroidismo es responsable de aproximadamente el 2% de todos los casos de dislipidemias, y es la segunda causa, después de la DM, de dislipidemias secundarias. La prevalencia de dislipidemia en el hipotiroidismo es elevada (80-85% de los hipotiroidismos clínicos). En general, la alteración lipídica más frecuente es la hipercolesterolemia y, en pequeño porcentaje, se presenta asociada a hipertrigliceridemia (dislipidemia mixta). Los niveles de colesterol LDL pueden ser altos, incluso en pacientes con hipotiroidismo subclínico, en los cuales los niveles de TSH (*thyroid-stimulating hormone*) están elevados, pero las restantes pruebas de función tiroidea son normales. Estas alteraciones pueden ser debidas, en parte, a deficiencias en el receptor de LDL.
3. **Enfermedad renal:** las nefropatías provocan una amplia gama de alteraciones de los lípidos. El síndrome nefrótico puede ir acompañado de elevación de los niveles de LDL, VLDL o ambas, y la gravedad de la dislipidemia es paralela al grado de hipoproteinemia, observándose además un incremento de la lipoproteína(a). La insuficiencia renal se asocia con hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol HDL.
4. **Etanol (alcohol):** el alcohol es la segunda causa de más frecuente de dislipidemia secundaria, después de la DM. El metabolismo del etanol aumenta el nivel de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) en el hígado, que a su vez estimula la síntesis de ácidos grasos y su incorporación a los triglicéridos. El consumo moderado de etanol eleva los niveles plasmáticos de VLDL, por tanto, la alteración lipídica más común es la hipertrigliceridemia, que se suele acompañar de un aumento de colesterol total y del colesterol HDL. Estos elevados niveles de HDL se explican porque el etanol estimula también la síntesis de apo A-I e inhibe la proteína transferente de ésteres de colesterol.
5. **Anticonceptivos orales:** la alteración más frecuente es la hipertrigliceridemia relacionada con la dosis de estrógenos, los progestágenos y la cifra de triglicéridos previa al tratamiento. Los estrógenos aumentan los niveles de triglicéridos y el colesterol HDL a expensas de la fracción HDL-2. Si la mujer presenta una dislipidemia primaria no detectada, el consumo de anticonceptivos puede provocar una hipertrigliceridemia con la aparición de una pancreatitis aguda. Si el preparado tiene dosis elevadas de progestágenos, puede aumentar el colesterol LDL.
6. **Hepatopatías:** la cirrosis biliar primaria y la obstrucción de biliar extrahepática pueden provocar hipercolesterolemia y niveles elevados de fosfolípidos plasmáticos asociados a niveles altos de una lipoproteína anormal. La lesión hepática grave a menudo causa niveles bajos de colesterol y de triglicéridos. La hepatitis aguda puede provocar un aumento de los niveles de VLDL y afectar a la formación de la proteína lecitina colesterol transferente de acilos.
7. **Obesidad:** la alteración lipídica más frecuente es la hipertrigliceridemia, seguida del descenso de los niveles de colesterol HDL y del aumento y modificación de las LDL. Las personas con exceso de tejido adiposo visceral tienen elevados niveles de triglicéridos y bajos niveles de colesterol HDL. Además, hay que tener en cuenta que la mayor parte de pacientes con obesidad, presenta además síndrome metabólico (agregación de diversos FRCV tal y como DM, hipertensión arterial o resistencia a la insulina). En este grupo de pacientes, la dislipidemia se caracteriza por aumento de los niveles de apo B y de partículas pequeñas y densas de LDL, aumentando de forma *exponencial el riesgo de ECV*.
8. **Hiperuricemia y gota:** el 50-60% de los pacientes con hiperuricemia y gota presentan aumento de los triglicéridos, sin que se conozca el mecanismo de esta alteración lipídica. Parece que la asociación de obesidad, resistencia a la insulina y consumo de alcohol contribuyen al aumento de los triglicéridos. El tratamiento con alopurinol no disminuye los triglicéridos. Varios estudios han demostrado que diversas apolipoproteínas (A-I, C-III, A-IV, E) están relacionadas con la respuesta a dieta hipouricemiante o con la excreción de uratos y niveles plasmáticos de VLDL.
9. **Embarazo:** durante el tercer trimestre del embarazo, los niveles plasmáticos de triglicéridos aumentan hasta tres veces, pero este aumento de triglicéridos tiene pocas consecuencias clínicas. También hay un marcado aumento de triglicéridos cuando la actividad de la lipoproteína lipasa se ve comprometida. Aunque durante el embarazo es muy raro observar quilomicronemia, esta se puede complicar con pancreatitis, que puede ser fatal para ambos feto y la madre.
10. **Medicamentos:** muchos medicamentos provocan un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Si se considera la medicación una causa de hipertrigliceridemia, esta debe ser revisada. Si la reducción de la dosis, los cambios en la vía de administración o la sustitución con otra clase de medicamentos no son prácticos, entonces las elevaciones plasmáticas de los triglicéridos deben ser tratados con dieta o agentes farmacológicos. Pacientes que toman terapia antirretroviral de gran actividad, en particular inhibidores de la proteasa, a menudo expresan lipodistrofia, resistencia a la insulina y dislipidemia; hasta el 80% y el 50% de pacientes desarrollan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, respectivamente. La terapia de combinación antirretroviral de gran actividad se ha encontrado asociada con un aumento del

26% del riesgo cardiovascular, siendo ritonavir y lopinavir los fármacos más estrechamente asociados con dislipidemias.

Bibliografía

1. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients*. 2013;5:981-1001.
2. Buchow H, et al. Circulatory Diseases-Main Causes of Death for Persons Aged 65 and More in Europe, 2009. Eurostat Statistics in Focus 7/2012, European Commission, Luxembourg. 2012. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3433488/5584384/KS-SF-12-007%20EN.PDF/f6058894-d0a3-463c-8d25-0a27886d6ab6?version=1.0>
3. García-Ríos A, Delgado-Lista J, Pérez-Martínez P, Delgado-Casado N, Pérez-Jiménez F, López-Miranda J. Relevance of postprandial lipemia in metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:920-7.
4. Ginsberg H, Goldberg I. Disorders of Lipoprotein Metabolism. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edition. McGraw-Hill, 2012;3145-61.
5. Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H, Bonds D, Blumenthal RS, Tsai MY, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation*. 2006;113:647-56.
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. JAHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002
7. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease, AACE 2017 Guidelines. *Endocrine Practice*, 2017, suppl2;23:1–87. doi: 10.4158/EP171764.APPGL.
8. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5:1218-40.
9. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Medicine*. 2014;12:115. doi: 10.1186/1741-7015-12-115.
10. Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerids, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem*. 1995;41:153-8.