

ANEXOS

TABLA 1A. Causas de hipercolesterolemia secundaria ²⁰

| Causas secundarias de Hipercolesterolemia | | | |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Condiciones clínicas | Hipotiroidismo | Enfermedad de Gaucher | Síndrome nefrótico |
| | Hipopituitarismo | Síndrome de Klinefelter | Síndrome hemolítico urémico |
| | Diabetes mellitus | Enfermedad de Tay-Sachs | Trasplante renal |
| | Hiperparatiroidismo | Enfermedad de Niemann-Pick | Enfermedad renal crónica |
| | Síndrome de Cushing | Porfiria aguda intermitente | Nefrosis temprana |
| | Hepatitis | Gammapatia monoclonal | Anorexia nervosa |
| | Infección por VIH | Disglobulinemia | Hepatocarcinoma |
| | Colestasis intrahepática recurrente benigna | Enfermedad hepática obstructiva | Enfermedad por almacenamiento de glucógeno |
| | Atresia biliar congénita | Trastornos autoinmunes | Hipercalcemia idiopática |
| | Síndrome de Alagille | Embarazo/Lactancia | Lupus eritematoso sistémico |
| | Enfermedad de ovario poliquístico | Enfermedad obstructiva de las vías respiratorias | Trastornos del complejo inmunoglobulina-lipoproteína |
| Medicamentos | Esteroides anabólicos | Glucocorticoides | Tiazolidinedionas |
| | Danazol | Amiodarona | Diuréticos (tiazídicos, del asa) |
| | Progestágenos | Fibratos (en HT grave) | Mirtazapina |
| | Isotretinoína | Agentes inmunosupresores | Inhibidores del SGLT2 |
| | Anticonceptivos orales | Retinoides | β -bloqueantes |
| | Clopidogrel | Carbamazepina | Ranitidina |
| | Fenobarbital | Fenitoína | Famotidina |
| | Terapia con inhibidores de la proteasa | Ácidos grasos ω -3 de cadena larga (en HT grave) | Ácido docosahexaenoico (en HT grave) |

TABLA 1B. Fármacos que pueden causar dislipidemias ²¹

| Fármacos | Colesterol LDL | Triglicéridos | Colesterol HDL |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|----------------|
| Cardiovascular /Endocrinología | | | |
| Amiodarona | ↑Variable | ↔ | ↔ |
| β-Bloqueantes*** | ↔ | ↑10-40% | ↓5-20% |
| Diuréticos del asa | ↑5-10% | ↑5-10% | ↔ |
| Tiazidas (alta dosis) | ↑5-10% | ↑5-15% | ↔ |
| Inhibidores SGLT2 (cotransportador sodo-glucosa 2) | ↑3-8% | ↔↓ | ↑Variable |
| Esteroides | | | |
| Estrógenos | ↓7-20% | ↑40% | ↑5-20% |
| Progestágenos | ↑Variable | ↓Variable | ↓15-40% |
| Moduladores selectivos de receptores estrogénicos | ↓10-20% | ↑0-30* | ↔ |
| Danazol | ↑10-40% | ↔ | ↓50% |
| Esteroides anabolizantes | ↑20% | ↔ | ↓20-70% |
| Corticosteroides | ↑Variable | ↑Variable | ↔ |
| Antivirales | | | |
| Inhibidores de la proteasa | ↑15-30% | ↑15-200% | ↔ |
| Antivirales directos | ↑12-27% | ↔ | ↑14-20% |
| Inmunosupresores | | | |
| Ciclosporina y tacrolimus | ↑0-50% | ↑0-70% | ↑0-90% |
| Corticosteroides | ↑Variable | ↑Variable | ↔ |
| Medicación con acción Sistema Nervioso Central | | | |
| Antipsicóticos de 1ª generación | ↔ | ↑22% | ↓20% |
| Antipsicóticos de 2ª generación | ↔ | ↑20-50% | ↔ |
| Anticomiciales | ↑Variable | ↔ | ↑Variable |
| Otros | | | |
| Retinoides | ↑15% | ↑35-100% | ↔** |
| Hormona del crecimiento | ↑10-25% | ↔ | ↔↑7% |
| *Raloxifeno no se asocia con aumento de triglicéridos, pero éstos pueden aumentar hasta un 30% con tamoxifeno | | | |
| **Datos controvertidos | | | |
| ***Varía con los fármacos individuales. | | | |

TABLA 2. Fuentes de variabilidad analítica ¹⁸

| Parámetro | Método | Analito | Fuentes de variabilidad | Desvío sistemático (%) | Precisión (%) | Error total (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|-----------------|
| Colesterol (CT) | Enzimático | Colesterol Esterificado y no esterificado | | 1,4 | 2,6 | 5,7 |
| Triglicéridos (TG) | Enzimático | Triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, glicerol libre | a) Tiempo y composición de la última ingesta b) Deficiencia de glicero kinasa 1/1500 en EEUU) | 0,4 | 3,8 | 6,7 |
| Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C, HDL-C directo) | Precipitación + Enzimático | | a) Temperatura de transporte y almacenamiento previo al análisis b) Agente precipitante c) tiempo y composición de última ingesta d) TG elevados e) Lp(a) elevada | 3,4 | 5,3 | 12,2 |
| Colesterol de lipoproteínas de baja densidad calculado (Friedewald; LDL-C calculado) | Cálculo | $cLDL = CT - cDLL - \frac{TG}{5}$ (en mg/dl) | a) tiempo y composición de última ingesta b) TG elevados , c) Lp(a) elevada | 2,0 | 4,8 | 9,9 |
| Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (medición directa) | Precipitación + Enzimático | | a) tiempo y composición de última ingesta1 b) niveles de TG2 , c) niveles de HDL-c d) Lp(a) elevada | 6,1 | 5,1 | 14,6 |
| Non-HDL-C | Cálculo | CT-[HDL-C] | Igua que CT y HDL-C | 1,2 | 3,3 | 6,7 |

TABLA 3. Cocientes TG/ VLDL colesterol basada en niveles de TG y colesterol no HDL (modificación de la ecuación de Friedewald por Martin Hopkins). Adaptado de referencia ³³

| Triglicéridos, mg/dL | Colesterol no HDL, mg/dL | | | | | |
|----------------------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|------|
| | <100 | 100-129 | 130-159 | 160-189 | 190-219 | ≥220 |
| 7-49 | 3,5 | 3,4 | 3,3 | 3,3 | 3,2 | 3,1 |
| 50-56 | 4,0 | 3,9 | 3,7 | 3,6 | 3,6 | 3,4 |
| 57-61 | 4,3 | 4,1 | 4,0 | 3,9 | 3,8 | 3,6 |
| 62-66 | 4,5 | 4,3 | 4,1 | 4,0 | 3,9 | 3,9 |
| 67-71 | 4,7 | 4,4 | 4,3 | 4,2 | 4,1 | 3,9 |
| 72-75 | 4,8 | 4,6 | 4,4 | 4,2 | 4,2 | 4,1 |
| 76-79 | 4,9 | 4,6 | 4,5 | 4,3 | 4,3 | 4,2 |
| 80-83 | 5,0 | 4,8 | 4,6 | 4,4 | 4,3 | 4,2 |
| 84-87 | 5,1 | 4,8 | 4,6 | 4,5 | 4,4 | 4,3 |
| 88-92 | 5,2 | 4,9 | 4,7 | 4,6 | 4,4 | 4,3 |
| 93-96 | 5,3 | 5,0 | 4,8 | 4,7 | 4,5 | 4,4 |
| 97-100 | 5,4 | 5,1 | 4,8 | 4,7 | 4,5 | 4,3 |
| 101-105 | 5,5 | 5,2 | 5,0 | 4,7 | 4,6 | 4,5 |
| 106-110 | 5,6 | 5,3 | 5,0 | 4,8 | 4,6 | 4,5 |
| 111-115 | 5,7 | 5,4 | 5,1 | 4,9 | 4,7 | 4,5 |
| 116-120 | 5,8 | 5,5 | 5,2 | 5,0 | 4,8 | 4,6 |
| 121-126 | 6,0 | 5,5 | 5,3 | 5,0 | 4,8 | 4,6 |
| 127-132 | 6,1 | 5,7 | 5,3 | 5,1 | 4,9 | 4,7 |
| 133-138 | 6,2 | 5,8 | 5,4 | 5,2 | 5,0 | 4,7 |
| 139-146 | 6,3 | 5,9 | 5,6 | 5,3 | 5,0 | 4,8 |
| 147-154 | 6,5 | 6,0 | 5,7 | 5,4 | 5,1 | 4,8 |
| 155-163 | 6,7 | 6,2 | 5,8 | 5,4 | 5,2 | 4,9 |
| 164-173 | 6,8 | 6,3 | 5,9 | 5,5 | 5,3 | 5,0 |
| 174-185 | 7,0 | 6,5 | 6,0 | 5,7 | 5,4 | 5,1 |
| 186-201 | 7,3 | 6,7 | 6,2 | 5,8 | 5,5 | 5,2 |
| 202-220 | 7,6 | 6,9 | 6,4 | 6,0 | 5,6 | 5,3 |
| 221-247 | 8,0 | 7,2 | 6,6 | 6,2 | 5,9 | 5,4 |
| 248-292 | 8,5 | 7,6 | 7,0 | 6,5 | 6,1 | 5,6 |
| 293-399 | 9,5 | 8,3 | 7,5 | 7,0 | 6,5 | 5,9 |
| ≥ 400 | 11,9 | 10,0 | 8,8 | 8,1 | 7,5 | 6,7 |

TABLA 4. Criterios de la Red de Clínicas de Lípidos Holandesas para el Diagnóstico de Hipercolesterolemia familiar ⁴⁷

| Criterios | Puntos |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1. Historia familiar | |
| Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular conocida (varones menores de 55 años y mujeres de 60 o familiar de primer grado con cLDL conocido por encima del percentil 95) | 1 |
| Familiar de primer grado con xantoma tendinoso o arco corneal, o niños menores de 18 años con cLDL por encima del percentil 95 | 2 |
| 2. Historia clínica | |
| Paciente con EC prematura (varones menores de 55 años y mujeres menores de 60) | 2 |
| Paciente con enfermedad cerebrovascular o vascular periférica prematura (varones menores de 55 años y mujeres menores de 60) | 1 |
| 3. Exploración física* | |
| Xantoma tendinoso | 6 |
| Arco corneal antes de los 45 años | 4 |
| 4. Concentración de cLDL (sin tratamiento) | |
| cLDL \geq 8,5 mmol/l (\geq 325 mg/dl) | 8 |
| cLDL 6,5-8,4 mmol/l (251-325 mg/dl) | 5 |
| cLDL 5,0-6,4 mmol/l (191-250 mg/dl) | 3 |
| cLDL 4,0-4,9 mmol/l (155-190 mg/dl) | 1 |
| 5. Análisis de ADN | |
| Mutación funcional en los genes <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> o <i>PCSK9</i> | 8 |
| Escoja solo una puntuación por grupo, la máxima aplicable; el diagnóstico se basa en el número total de puntos obtenidos | |
| Un diagnóstico «definitivo» de HF requiere > 8 puntos | |
| Un diagnóstico «probable» de HF requiere 6-8 puntos | |
| Un diagnóstico «posible» de HF requiere 3-5 puntos | |

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EC: enfermedad coronaria; HF: hipercolesterolemia familiar; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9.
 * Excluyentes entre sí (es decir, máximo de 6 puntos si ambos están presentes).

TABLA 5. Puntuación de Moulin para el diagnóstico práctico del Síndrome de Quilomicronemia Familiar

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fase de reclutamiento | |
| Hipertrigliceridemia severa en ayunas (>10 mmol/L or 885 mg/dL) | |
| Pre-selección de pacientes (fuera de un episodio agudo) | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1) TG en ayunas >10 mmol/L durante 3 análisis de sangre consecutivos (+5)^a <ol style="list-style-type: none"> a. TG en ayunas >20 mmol/L al menos una vez (+1) 2) TG <2 mmol/L en determinaciones previas (-5) 3) Ausencia de causas de hiperlipemia secundaria^b (excepto embarazo^c y tratamiento con etinil estradiol) (+2) 4) Historia de pancreatitis (+1) 5) Dolor abdominal recurrente inexplicable (+1) 6) No historia de hiperlipemia familiar combinada (+1) 7) Pobre respuesta a tratamiento hipolipemiante (disminución de TG <20%) 8) Edad de Inicio de los síntomas: <ol style="list-style-type: none"> a. <40 años (+1) b. <20 años (+2) c. <10 años (+3) | <p>Puntuación para Síndrome de quilomicronemia familiar:</p> <p>≥10: Muy probable</p> <p>≤9: FCS Improbable</p> <p>≤8: FCS Muy improbable</p> |

Los Números entre paréntesis indican la ponderación otorgada a cada item.

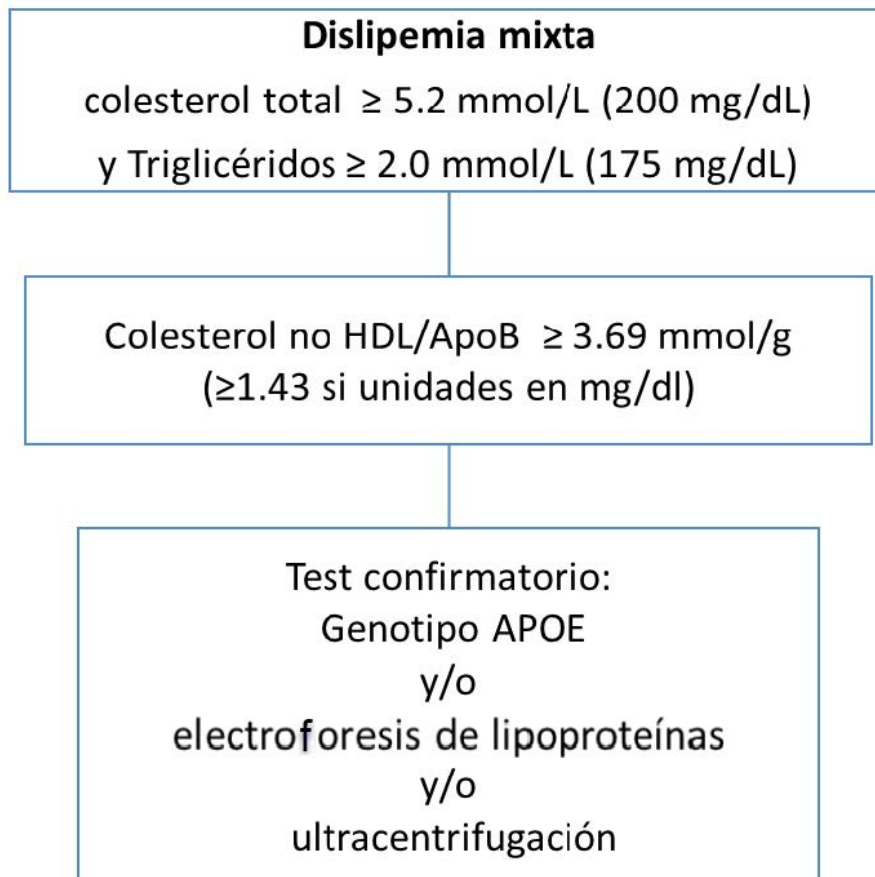
La puntuación para el diagnóstico del síndrome de quilomicronemia familiar es la suma de todos los elementos presentes.

^a medidas al menos con un mes de diferencia.

^b Incluyendo alcohol, diabetes, síndrome metabólico, hipotiroidismo, corticoterapia y fármacos

^c Si el diagnóstico se realiza durante el embarazo es necesaria una segunda evaluación para confirmar el diagnóstico posparto.

FIGURA. Algoritmo simplificado para el diagnóstico de disbetalipoproteinemia ⁴⁸



COMENTARIO

Controversias en unidades de determinación Lp(a)

En la práctica clínica, la determinación de los niveles de Lp(a) se lleva a cabo, generalmente, mediante inmunoensayos que utilizan anticuerpos policlonales frente a la apo(a). Los resultados se suelen expresar como masa total de la partícula de Lp(a) (en mg/dL), que incluye tanto la masa de apo(a) como la del resto de componentes de la partícula (apoB, colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos, triglicéridos y carbohidratos) o como concentración de molar de apo(a) en nmol/L. Desde el punto de vista metrológico, la expresión de resultados como masa total (mg/dL) cuenta con importantes limitaciones debido a la gran variabilidad que presenta la Lp(a) en su composición y a la falta de un material de referencia al que referir los calibradores. Por el contrario, la expresión de resultados en nmol/L de apo(a) refleja de una manera más precisa la concentración plasmática de partículas de Lp(a) y permite, además, la comparación entre diferentes métodos al contar con un material de referencia (OMS/IFCC SRM-2B) al que se pueden referenciar los calibradores.

No se recomienda la conversión entre unidades nmol/L a mg/dL, o viceversa, ya que todos los factores de conversión dependen intrínsecamente de las isoformas.