

Capítulo 5

Dislipemias

ÍNDICE

1. Colesterol y lipoproteínas	34
2. Metabolismo de las lipoproteínas	35
3. Hiperlipidemias primarias.....	35
4. Hiperlipidemias secundarias.....	36
5. Tratamiento de las hiperlipidemias.....	36
6. Manejo de las hiperlipidemias.....	38



Conceptos Repe-OPO

1. La hipercolesterolemia familiar (HF) es AD con riesgo de enfermedad coronaria precoz.
2. Criterios diagnósticos de la HF. Los xantelasma no son criterio diagnóstico de HF
3. Diagnóstico diferencial de las hiperlipidemias primarias (cuadro resumen)
4. En prevención primaria el tratamiento hipolipemiante se ha mostrado eficaz para reducir eventos y enfermedad coronaria.
5. En la dislipemia aterogénica encontramos: HDL <40mg/dl, TG > 150mg/dl con LDL normal o aumento moderado (LDL pequeñas y densas)
6. Para el diagnóstico de dislipemia es necesario, al menos, dos determinaciones analíticas diferentes.
7. Las estatinas inhiben la β -hidroxi-metil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA)
8. Las estatinas son los fármacos más eficaces para disminuir la c-LDL. La ezetimibe en monoterapia o combinada no es de elección
9. En el tratamiento con estatinas es conveniente vigilar los parámetros analíticos de transaminasas y CPK
10. La toxicidad muscular es un efecto adverso de clase de las estatinas
11. Las estatinas de alta intensidad son Atorvastatina y Rosuvastatina
12. Es frecuente asociar estatinas con ezetimibe si no se logra cifras objetivos de c-LDL
13. Fórmula de Friedewald: $cLDL = CT - cHDL - TG/5$

Las hiperlipemias son el exceso de las concentraciones plasmáticas de colesterol total ≥ 200 mg/dl, triglicéridos ≥ 200 mg/dl o de ambas. Se concluye como **hipercolesterolemia definida** un valor >240 mg/dl (LDL >160 mg/dl y HDL <40 mg/dl) e **hipertrigliceridemia definida** un valor superior a 200mg/dl.

1. Colesterol y lipoproteínas

1.1. Colesterol

Lípido simple indispensable para la conformación de membranas celulares, conducción nerviosa, síntesis de ácidos biliares, hormonas esteroideas y vitamina D. La mayoría de su producción se concentra en hígado, corteza suprarrenal, gónadas e intestino.

1.2. Lipoproteínas

Complejos de lípidos y proteínas necesarios para el transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles.

A. TIPOS DE LIPOPROTEÍNAS

- **Quilomicrones:** encargados del transporte de los triglicéridos provenientes de la dieta.
- **VLDL:** encargadas del transporte de los triglicéridos de origen endógeno.
- **IDL:** con propiedades intermedias entre las VLDL y las LDL.
- **LDL:** encargadas del transporte de colesterol sintetizado en los hepatocitos hacia el resto de los tejidos. Mayor predictor de RCV
- **HDL,** encargadas de aportar apolipoproteínas al resto de lipoproteínas y del transporte inverso

B. TIPOS DE APOLIPOPROTEÍNAS

- **Apolipoproteínas A:** sintetizadas en hígado e intestino, están presentes principalmente en las HDL.
- **Apolipoproteínas B:** con dos formas fundamentales:
 - ApoB-48, sintetizada en el intestino, constituyente principal de los quilomicrones.
 - ApoB-100, sintetizada en hígado, constituyente fundamental de las VLDL, IDL y LDL.
- **Apolipoproteínas C (C1, C2 y C3):** sintetizadas en el hígado, la más importantes es la apo-C2 capaz de activar la lipoproteína lipasa (LPL). La apo-C2 se encuentra por ello presente en los principales transportadores de triglicéridos: quilomicrones, VLDL e IDL.
- **Apolipoproteínas E:** sintetizadas en el hígado, se encuentran en todos los tipos de lipoproteínas excepto en las LDL y Lp(a). Se han descrito tres alelos (E2, E3 y E4), de los cuales apo-E3 es el más frecuente. La apoE también participa en el mantenimiento y reparación neuronal (Apo-E4 en estado homocigoto es un importante FR de Alzheimer)

C. RECEPTORES DE LIPOPROTEÍNAS

- **Receptores de LDL (LDLr).** Localizadas en todos los tejidos. La interacción LDL-receptor lleva consigo la internalización del complejo y eventual destrucción por el enzima PSCK-9. Su ligando es la ApoB100 y ApoE
- **Receptores LRP.** Localizados en los hepatocitos, encargados del aclaramiento de los remanentes de quilomicrones, VLDL e IDL.
- **Receptores para HDL (SR-B1).** Captación hepática de colesterol periférico portado por HDL (transporte inverso)
- **Receptores para LDL oxidadas (CD36 y SR-A).** Localizados en los macrófagos, responsables de la eliminación plasmática de las LDL oxidadas.

D. OTRAS LIPOPROTEÍNAS

- **Lipoproteína (a):** Sintetizada por los hepatocitos. Su núcleo está formado por colesterol y su corteza por apo-B100 unida a Apo(a). Su importancia clínica radica en su asociación con la aterosclerosis (valores > 50mg/dL). Debe realizarse al menos una determinación a lo largo de la vida; niveles >180 mg/dl traducen un alto RCV.
- **Lipoproteína X:** Lipoproteína anómala que se detecta en suero de pacientes con colestasis.

2. Metabolismo de las lipoproteínas

A. VÍA EXÓGENA

- Los lípidos captados en el tubo digestivo son incorporados en los **quilomicrones** sintetizados en los enterocitos con la participación de la **apo-B48** y algunas formas de apo-A (salvo los **triglicéridos de cadena media**, que son de absorción directa).
- Una vez en el plasma, los quilomicrones adquieren la **apo-C2 y la apo-E a partir de las HDL**. Los quilomicrones maduros se dirigen al tejido adiposo y muscular, en cuyo endotelio **la apo-C2 activa la LPL** con la consecuente hidrólisis de los triacilglicéridos a glicerol y ácidos grasos libres que serán captados por los tejidos.
- En este proceso, **la apo-C2 es cedida de nuevo a las HDL**. Como resultado de estas transformaciones se generan remanentes de quilomicrones, ricos en colesterol que serán captados por los hepatocitos a través de **receptores LRP**.
- La **vía exógena proporciona TG exógenos** al tejido adiposo y al músculo, y aporta colesterol al hígado.

B. VÍA ENDÓGENA

- Los **hepatocitos sintetizan VLDL** a partir de TG y colesterol con la participación de la **apo-B100**. Una vez en el plasma, adquieren la **apo-C2 y la apo-E** a partir de las HDL.
- Las VLDL se dirigen como los quilomicrones al tejido adiposo y muscular, donde **la apoC2 activa la LPL** con la consecuente hidrólisis de los TG. Las moléculas resultantes de dicho proceso son las **IDL**, con un menor contenido de TG y mayor de colesterol.
- Las IDL pueden ser captadas y aclaradas por los hepatocitos. Sin embargo, la mayoría de las IDL son transformadas **en LDL por una lipasa hepática (HTGL)** que hidroliza el resto de los triacilglicéridos. Las LDL, con un núcleo conformado en exclusiva por colesterol, serán captadas por los tejidos periféricos y por los propios hepatocitos. Una pequeña parte de las LDL son oxidadas y captadas a través de los receptores de los macrófagos.
- La vía endógena aporta TG endógenos a los tejidos adiposo y muscular, y colesterol a los tejidos periféricos.

C. VÍA INVERSA

- Los **HDL**, generadas en hígado e intestino, aportan colesterol periférico al hígado bien cediéndolo directamente a los hepatocitos a través de su **receptor específico (SR-B1)** o de forma indirecta, transfiriendo **colesterol a las VLDL, IDL y LDL**.

3. Hiperlipidemias primarias

3.1. Hipercolesterolemias primarias

A. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (HF)

- Enfermedad genética monogénica más frecuente con **prevalencia** del 0.2% con más de 900 mutaciones en el gen del receptor **LDL**
- Prevalencia en familiares de 1º grado del 50%.
- La **HF heterocigota** es relativamente frecuente (1/200 habitantes), infradiagnosticada e infratratada. Las **formas homocigotas** (1/1.000.000 habitantes) son mucho más graves que las heterocigotas, con valores de colesterol muy elevados desde el nacimiento y una esperanza de vida sin tratamiento inferior a los 30 años.
- Presentan **niveles de colesterol superiores a 300 mg/dL** (en homocigotos > 500 mg/dl) en ausencia de hipertrigliceridemia.
- Alto riesgo de desarrollar **enfermedad coronaria precoz** (>50% de los varones no tratados padecen eventos coronarios antes de

los 60 años y un 15-30% antes de los 20 años) además de enfermedad arterial periférica y cerebrovascular.

- El **diagnóstico** es clínico:

⚠️ ATENCIÓN: CONCEPTOS REPE-OPO	
Criterios OMS	Puntos
Historia Familiar (hombre < 55 años, mujer < 60 años)	
- Familiar de 1º grado con ECV precoz y/o	1
- Familiar de 1º grado con LDL >210mg/dl y/o	1
- Familiar de 1º grado con xantomas y/o arco corneal	2
- Niño menor de 18 años con LDL >150mg/dl	2
Historia personal (hombre < 55a, mujer < 60a)	
- Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	2
- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz	1
Examen físico	
- Xantomas tendinosos	6
- Arco corneal antes de los 45 años	4
Analítica en ayunas, con TG<200mg/dl	
- LDL > 330mg/dl	8
- LDL 250-329mg/dl	5
- LDL 190-249mg/dl	3
- LDL 155-189mg/dl	1
Análisis genético de ADN (mutación funcional LDLR, ApoB o PCSK9)	8
Diagnóstico cierto:	>8
Diagnóstico probable:	6-7
Diagnóstico posible:	3-5

- En caso de confirmarse la entidad en un paciente, **el cribado** en familiares de primer grado debe realizarse mediante estudio de perfil lipídico.

• Tratamiento:

- Heterocigotos: **dieta, estatinas +/- ezetimibe o resinas +/- anti-PCSK9**
- Homocigotos: aféresis de LDL, anastomosis portocava y trasplante hepático.

B. HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA O MULTIFACTORIAL

- Causa de hipercolesterolemia aislada más frecuente (80%) con **prevalencia** del 3-4% > 20a.
- Prevalencia en familiares de primer grado: 10%-20%
- Valores de LDL: aprox. 250-350 mg/dl.
- **Diagnóstico** diferencial con la HF (por exclusión)
- **Tratamiento** semejante a las dislipemias no familiares

3.2. Hipertrigliceridemias primarias

A. HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR / ENDÓGENA

- **Prevalencia** oscila entre el 0.5 y el 1% en la población general.
- Para su **diagnóstico** se requiere que la mitad de los familiares de primer grado >20a presenten hipertrigliceridemia aislada.

B. QUILOMICRONEMIA FAMILIAR / DÉFICIT FAMILIAR DE LPL O APO-C2

3.3. Hiperlipemias mixtas

A. DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR

B. HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA (HFC)

- **Prevalencia** del 1-2% presente en la niñez y >20a
- Prevalencia en familiares de 1º grado del 50%.
- **Valores de LDL:** aprox. 260-350 mg/dl.
- **Diagnóstico:** adultos con hiperlipemia mixta con al menos dos familiares directos con hiperlipemia y antecedentes personales y/o familiares de cardiopatía isquémica precoz
- **Tratamiento:** Dirigido al fenotipo con hiperlipemia predominante



3.4. Resumen de hiperlipidemias primarias

PATRÓN	TRASTORNO	DEFECTO	HERENCIA	LIPOPROTEÍNA	CLÍNICA
↑ Col	Hipercolesterolemia familiar	Mutación receptor LDL, PCSK9, APOB	AD	LDL	Xantomas tendinosos. Ateromatosis precoz 30-55a. <20a en Homocigosis
	Hipercolesterolemia poligénica	Múltiples genes	Poligénica	LDL	Cardiopatía isquémica >60 años Asociado a FRCV (obesidad, HTA DM y SM)
↑ TG	Hipertrigliceridemia familiar	Desconocida	AD	VLDL	Asintomática (salvo >1000 TG, pancreatitis, hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos y lipemia retinalis). Sin ateromatosis precoz Asociado a FRCV (obesidad, HTA DM y SM)
	Quilomicronemia familiar	Déficit de LPL o ApoC2 (TG 1.500-10.000mg/dl)	AR	QM y VLDL	Xantomas eruptivos, pancreatitis, hepatoesplenomegalia. Sin ateromatosis precoz.
↑ Col ↑ TG	Disbetalipoproteinemia	Fenotipo apo E2/E2 (VLDL/TG >0.28)	AR	VLDL, IDL, QMr	Xantomas estriados palmares y tuberosos o tuberoeruptivos. Ateromatosis precoz
	Hiperlipidemia familiar combinada	Desconocido-poligénica (apoB100>120mg/dl)	AD	VLDL, IDL, LDL, QMr, apoB100	Sin xantomas. Ateromatosis precoz 45-55a. Asociado a FRCV (obesidad, HTA DM y SM)

4. Hiperlipidemias secundarias

Las causas de **hiperlipidemias secundarias** deben ser descartadas en primer lugar en todo paciente con trastorno del perfil lipídico

Condición	TG	LDL
Alcohol	↑	N
DM2 (Causa + frecuente) // Síndrome metabólico	↑	N o ↑
Hipotiroidismo	N o ↑	↑
Cushing // Acromegalia	↑	N
Colestasis	N	↑
Insuficiencia Renal Crónica	↑	N
Síndrome nefrótico	↑	↑

Fármacos	TG	LDL	Otras	TG	LDL
Tiazidas	↑	↑	LES/Hepatitis aguda	↑	N
Betabloqueantes	↑	N	VIH (inhibidor de proteasas)	↑	N o ↑
Estrógenos	↑	N	Anorexia nerviosa	N	↑
Progesterona	N	↑	Porfiria aguda intermitente	N	↑
Antipsicóticos	↑	N	Gammapatía monoclonal	↑	N o ↑

4.1. Dislipemia aterogénica

- Patrón lipídico caracterizado por un incremento de TG (>150mg/dl) y un descenso del HDL (<40mg/dl). Junto a estas alteraciones se observa un aumento de VLDL y niveles de LDL cercanos a la normalidad. Estas partículas LDL son pequeñas y densas, lo que les confiere un particular riesgo aterogénico. **El no-cHDL podría ser el mejor predictor de RCV.**
- Se asocia a enfermedades como la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico con un **mayor RCV.**
- El tratamiento se basa en dieta hipolipemiente, control del peso, ejercicio físico y abandono del tabaco. En cuanto al tratamiento farmacológico se emplea la combinación estatina + fenofibrato.

5. Tratamiento de las hiperlipidemias

El tratamiento de la hipercolesterolemia ha demostrado una reducción del RCV (tanto más cuanto mayor sea el descenso de LDL-c) tanto en

prevención primaria como secundaria. El riesgo coronario es el factor que mejor determina el beneficio del tratamiento hipolipemiente en prevención primaria.

5.1. Tratamiento no farmacológico

Deben establecerse **medidas higiénico-dietéticas** como pilar fundamental del tratamiento.

- Ejercicio físico aeróbico frecuente.
- Evitar el consumo de alcohol en pacientes con hipertrigliceridemias. En otros pacientes se permite su consumo moderado (<30gr/día en varones y <20gr/día en mujeres)
- Evitar el tabaquismo: Consejos para dejar de fumar y tratamiento deshabitador en su caso.
- Dieta:
 - Se debe abogar por la dieta mediterránea
 - Aumentar la ingesta de fibra (25-30g/día) y frutos secos.
 - En cuanto a las grasas debemos evitar ácidos grasos saturados y trans incentivando el consumo de ácidos grasos monoinsaturado (AOVE) y poliinsaturados (pescado azul 3v/semana). Las grasas deben representar el 25-35% del aporte energético limitando el colesterol a menos de 300mg diarios.

5.2. Fármacos hipolipemiantes

La decisión de asociar fármacos hipolipemiantes y el objetivo terapéutico depende del RCV del paciente.

A. ESTATINAS

- Son el tratamiento de elección en la hipercolesterolemia y dislipemias mixtas. **Inhiben la HMG Co-A reductasa**, enzima limitante en la síntesis de colesterol. **Reducen la LDL, los TG en un 10-20% y elevan HDL** de forma dosis-dependiente. Han demostrado reducir el riesgo de un primer evento coronario y de ictus.
- Son fármacos de **eliminación biliar**, por lo que pueden usarse sin restricciones en pacientes con ERC. Contraindicadas en enfermedad hepática grave.
- Tienen efecto **pleitrópico, antiinflamatorio y antitrombogénico**. Inhiben la proliferación de células musculares lisas y mejoran la función endotelial.
- Son fármacos en general seguros y bien tolerados: **La hepatotoxicidad** con aumento transitorio de transaminasas es el efecto secundario grave más frecuente. Otro efecto conocido es la **miopatía** con o sin aumento de enzimas musculares (CPK). La probabilidad de miopatía aumenta con fármacos (ciclosporina, a. nicotínico, macrólidos, amiodarona, antifúngicos, antirretrovirales,

zum de pomelo, gemfibrozilo), ejercicio físico intenso y alcohol. Se puede complicar con rabdomiólisis y necrosis tubular aguda. Es conveniente para evitar la miopatía, pautar dosis bajas, pautas a días alternos o combinaciones farmacológicas.

Control de transaminasas

- Realizar determinación antes del tratamiento y a los 2-3 meses o al cambio de dosis
- Si hay una elevación <3 LSN no es preciso suspender tratamiento valorando de nuevo a los 2-3 semanas
- Si hay una elevación >3 LSN disminuimos dosis o suspendemos tratamiento valorando de nuevo a los 2-3 semanas. Reintroducir con precaución
- Descartar causas secundarias si persiste la anomalía

Control de CPK

- Realizar determinación antes del tratamiento: Si hay una elevación > 4 LSN, controlar a la semana y si persiste, no se debe iniciar tratamiento.
- No es necesario su determinación durante el tratamiento salvo mialgias o en pacientes de riesgo.
- Si la CPK supera 10 LSN: interrumpir tratamiento y monitorizar cada 2 semanas
- Si la CPK supera 4 LSN y está asintomático: no suspender y monitorizar
- Si la CPK supera 4 LSN y está sintomático: suspender, monitorizar y reintroducir si desaparece la sintomatología con dosis bajas
- Si la CPK no supera 4 LSN y está asintomático: no suspender
- Si la CPK no supera 4 LSN y está sintomático: no suspender, monitorizar. Si persiste la clínica, suspender y valorar a las 6 semanas. Reintroducir si desaparece la sintomatología con dosis bajas.

Consideraciones importantes de las estatinas

- Disminuyen la mortalidad total, coronaria y cerebrovascular en prevención primaria y secundaria
- Si no se consiguen cifras objetivos toparemos dosis máximas antes de iniciar combinaciones.
- Atorvastatina se ha asociado a una reducción del riesgo de ictus
- Pitavastatina es la única estatina no diabética y se ha visto capaz de aumentar el HDL-c.
- Rosuvastatina es la estatina que más se ha asociado a la disminución de LDL-c y apo-B.
- La simvastatina se ve afectada por inductores o inhibidores del citocromo P450. No exceder simvastatina 10mg en tratamiento con amiodarona, verapamilo o diltiazem. No exceder simvastatina 20mg en tratamiento con amlodipino

Estatina de moderada intensidad, reducen LDL-c un 30-50%:

- o Atorvastatina 10-20 mg/dl
- o Rosuvastatina 5-10 mg/dl
- o Simvastatina 20-40 mg/dl
- o Pravastatina 40-80 mg/dl
- o Lovastatina 40 mg/dl
- o Fluvastatina 80 mg/dl
- o Pitavastatina 2-4 mg/dl

Estatina de alta intensidad, reducen el LDL-c más del 50%:

- o Atorvastatina 40 - 80 mg/dl
- o Rosuvastatina 20 - 40mg/dl

Potencia reductora de combinaciones:

- o Estatina de moderada intensidad: 30-50%
- o Estatina de alta intensidad: >50%
- o Estatina de alta intensidad + ezetimiba: 65%
- o IPCSK9: 60%
- o IPCSK9 + estatina de alta intensidad: 75%
- o IPCSK9 + estatina de alta intensidad + ezetimiba: 85%



RECORDEMOS

Las estatinas están contraindicadas durante la gestación/lactancia e insuficiencia hepática. En niños solo en HF.

B. EZETIMIBE

- Actúa sobre el **transportador NPC1L1** del enterocito inhibiendo la absorción de colesterol biliar y el colesterol de la dieta sin efecto sobre la absorción de ácidos biliares ni vitaminas liposolubles.
- **Fármaco de elección como segunda línea, asociado a estatinas, si**

no se ha alcanzado el objetivo terapéutico deseado con dosis plenas de estatinas o si existe intolerancia o contraindicación a las mismas (solo prevención secundaria). Reduce LDL un 15-25%.

- Contraindicado en gestación/lactancia, insuficiencia hepática y niños <10 años

C. RESINAS (COLESTIRAMINA, COLESTIPOL, COLESEVELAM)

- **Inhiben la absorción de ácidos biliares** con una respuesta de los hepatocitos con aumento de receptores LDL (con la consiguiente disminución de la concentración plasmática). No se absorben.
- Indicados en hipercolesterolemias puras, de elección en niños.
- Pueden producir molestias gastrointestinales y estreñimiento.
- Contraindicados en situaciones de hipertrigliceridemia > 500 mg/dl ya que pueden elevar los TG.

D. INHIBIDORES DE PCSK9 (EVOLOCUMAB, ALIROCUMAB)

- **Anticuerpos monoclonales que bloquean la enzima PCSK9** (proteína convertasa subtilisina/kexina 9), encargada de la destrucción del receptor LDL tras su internalización al interactuar con las LDL. Permite mantener un mayor número de receptores LDL disponibles que retiran LDL-c circulante.
- Se administran vía subcutánea una o dos veces al mes. Se reservan para casos en los que no se alcanza el objetivo terapéutico a pesar de dosis máximas toleradas de estatina +/- ezetimiba (en prevención secundaria). En prevención primaria indicada en HF.
- **Indicaciones financiadas por el SNS:**
 - o ECV establecida no controlada (LDL>100mg/dl) con dosis máximas toleradas de estatinas.
 - o HF no controlada (LDL>100mg/dl) con dosis máximas toleradas de estatinas
 - o Cualquiera de las anteriores con intolerancia o contraindicación a estatinas y mal control (LDL>100mg/dl)
- Efectos secundarios: nasofaringitis, infecciones respiratorias de tracto respiratorio superior, lumbalgias y artralgias

E. INCLISIRÁN

- Terapia RNA que interfiere en la síntesis de PCSK9
- Ha demostrado reducción de LDL-c en hipercolesterolemia primaria y dislipemias mixtas. No requiere ajuste de dosis.
- Posología: dosis inicial subcutánea, a los 3 meses y cada 6 meses
- Usado en monoterapia o en combinación cuando no se consiguen cifras objetivo de LDL con una estatina o existen contraindicaciones o intolerancias a las mismas.
- Efectos secundarios: molestias locales en el área de inyección

F. ÁCIDO BEMPEDOICO

- Actúa en la vía de síntesis del colesterol, un paso antes de donde actúan las estatinas en el hígado, lo que permite una reducción del LDL-c adicional al combinarse con estatinas u otras terapias de reducción de lípidos. Toma única diaria.
- No se activa en el músculo esquelético, lo que reduce los potenciales efectos secundarios relacionados con las mialgias. **Útil en pacientes intolerantes a estatinas.**

G. FIBRATOS (GEMFIBROZIL, FENOFIBRATO, BEZAFIBRATO)

- Activan factores transcripcionales (**PPAR- α**) para la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico, reduciendo TG en ayuno y post-prandiales.
- Se consideran los fármacos más eficaces para reducir los TG y se utilizan en hipertrigliceridemias puras >500mg cuando fracasan los estilos de vida.
- Contraindicado en embarazo/lactancia, hepatopatías e insuficiencia renal.

H. ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3

- Ac. icosapentanoico y docosahexanoico para la reducción de TG

I. OTRAS TERAPIAS NOVEDOSAS O EN DESARROLLO:

- **Lomitapida.** Inhibe la proteína de transferencia de TG liposomal (MTTP). Aprobada en HF homocigota en >18 años.



- **Mipomersen:** Oligonucleótido antisentido del mRNA de la apoB. Uso en HF homocigota.
- **Evinacumab** (Ac monoclonal frente a ANGPTL3), eficacia en HF homocigota y en hipercolesterolemia refractaria a estatinas e iPCSK9.

6. Manejo de las hiperlipidemias

6.1. Extracción analítica

- Mantener dieta y peso estable sin modificar el consumo de alcohol y tabaco 2-3 semanas previas.
- Retrasar la extracción hasta finalizar el embarazo o lactancia.
- Retrasar la extracción 3 meses tras cirugía o enfermedad grave
- Retrasar la extracción 3-4 semanas tras enfermedad leve o períodos de ingesta extremos. Tras un SCA la muestra debe ser tomada en las primeras 24 horas o 3 meses después.
- Suspender medicación no imprescindible un mes antes
- Evitar ejercicio físico extenuante el día previo a la extracción.
- Ayuno previo de 12 a 14 horas
- Mantenerse 5 minutos la sedestación antes de la extracción.
- Evitar estasis venosa >1 minuto
- Analizar la muestra de suero antes de 2 horas el día de la extracción

A. MEDICIONES

- La medición de LDL es indirecta a través de la fórmula de Friedewald: $cLDL = CT - cHDL - TG/5$ (para $TG < 400mg/dl$). Es recomendable repetir la medición analítica 4 a 8 semanas posteriores. Si existen grandes variaciones (25% para CT o 65% para TG) es necesario realizar la media de determinaciones sucesivas.

B. ÍNDICES

- Se han definido **índices lipoproteicos** para la predicción de ECV:
 - CT/HDL o índice aterogénico: >5 en varones y >4,5 en mujeres. El mejor predictor de aparición de cardiopatía isquémica.
 - LDL/HDL: >3.5 en varones y >3 en mujeres

6.2. Estratificación del RCV

Ver capítulo 1

6.3. Objetivos terapéuticos de LDL

Ver capítulo 1

6.4. Estrategias de intervención

Ver capítulo 1

Se realizarán controles analíticos cada 2-3 meses del inicio del tratamiento y cada 2-3 meses de la modificación de este. Posteriormente, el control analítico depende del riesgo cardiovascular del paciente:

- RCV bajo: control bianual
- RCV moderado: control anual
- RCV alto o muy alto: control <1 año

6.5. Otras situaciones

A. NIÑOS:

- Niveles altos: CT > 200mg/dl, LDL >130mg/dl, HDL < 40mg/dl y TG > 100mg/dl
- Realizar pruebas desde los 5 años o antes si: Sospecha de dislipemia familiar o hipertrigliceridemias graves, AF de ECV precoz, procesos autoinmunes o inmunosupresión

- Tratamiento: Medidas higiénico-dietéticas como estrategia fundamental y estatinas desde los 10 años para un objetivo de <135mg/dl de LDL (pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina y fluvastatina)

B. ANCIANOS:

- El tratamiento con estatinas está recomendado para ancianos con ECV establecida de la misma forma que para gente joven. >80 años existe mayor riesgo de toxicidad muscular.

C. HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR:

- Iniciar tratamiento con dosis altas de estatinas ± Ezetimibe ± inhibidores PCSK9 de forma precoz e indefinida.

D. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA MODERADA-SEVERA

- Las estatinas han demostrado ser tan eficaces en la ERC como en los pacientes sin enfermedad renal.
- Estatinas en pacientes no dependientes de diálisis (fluvastatina, atorvastatina o pitavastina).
- En pacientes dependientes de diálisis no iniciar estatinas si no hay ECV establecida.

E. DIABETES TIPO 1:

- Reducir LDL un 30% si microalbuminuria y/o afectación renal con estatinas.

F. DIABETES TIPO 2:

- Es conveniente intensificar el tratamiento con estatinas antes de usar combinaciones de fármacos.

G. SÍNDROME CORONARIO AGUDO:

- Iniciar tratamiento con estatinas a altas dosis lo antes posible independientemente de c-LDL
- Si no se alcanzan cifras objetivo con dosis máximas de estatinas (c-LDL <55mg/dl y >50% del nivel basal) a las 4-6 semanas añadir ezetimibe
- Si no se alcanzan cifras objetivo a las 4-6 semanas añadir inhibidores de PCSK9

6.6. Manejo de la hipertrigliceridemia

- El tratamiento fundamental de las hipertrigliceridemias es el control del peso y de FRCV (como la diabetes), ejercicio, dieta y abandono del alcohol.
- El tratamiento hipolipemiante dependerá de las cifras LDL objetivo. Si tras el tratamiento con estatinas los niveles de TG siguen elevados (>500mg/dl) es conveniente añadir fenofibrato.
- Los fibratos son útiles en hipertrigliceridemias aisladas.

6.7. Criterios de derivación en AP

1. Si CT >350-400mg/dl o un no HDL >280mg/dl
2. Si TG >1000mg/dl tras descartar causas secundarias
3. Hiperlipemia primaria, familiar o esporádica.
4. Dislipemias secundarias a trastornos no modificables en AP
5. Imposibilidad de alcanzar objetivos a pesar de dosis y tolerancias adecuadas
6. Intolerancia farmacológica o efectos secundarios no controlables