

Estrategia para el diagnóstico de las dislipemias

Comité Científico. Comisión de Lípidos y Lipoproteínas^a
Sociedad Española de Química Clínica

Documento D, Fase 3, Versión 4

Introducción

Las alteraciones de las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas (dislipemias) están fuertemente asociadas con el desarrollo del proceso arteriosclerótico. De hecho, la mayoría de estudios prospectivos han demostrado que las alteraciones de las concentraciones de los lípidos plasmáticos son el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y que la intervención que consigue reducir las concentraciones plasmáticas del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (colesterol de LDL), se acompaña de una reducción en la incidencia de accidentes cardiovasculares agudos. No obstante, no todas las hiperlipemias son igualmente aterogénicas. Así, mientras algunas de ellas como la hipercolesterolemia familiar monogénica o la hiperlipemia familiar combinada se asocian a un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, otras como el déficit familiar de lipoproteína lipasa no parecen ser aterogénicas.

Por otra parte, además de su importancia como factor de riesgo de arteriosclerosis, las dislipemias pueden ser causa de otras patologías como la pancreatitis aguda, en casos de hiperquilomiconemias, o de enfermedades carenciales, en casos de abetalipoproteinemia.

Todo este conjunto de circunstancias hace que sea necesario establecer unas pautas dirigidas al correcto diagnóstico de las dislipemias, aprovechando al máximo los medios disponibles y conociendo el conjunto de posibilidades que se encuentran tras cada serie de resultados concretos.

En la tabla I indicamos cuál es la conducta más adecuada para el diagnóstico de los pacientes hiperlipémicos. En ella se indica la conveniencia de comprobar la existencia de una elevación de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas en condiciones estandarizadas. Esta comprobación tiene su origen en la elevada variabilidad biológica intraindividual de las concentraciones de lípidos plasmáticos, y en la necesidad de establecer sin dudas la existencia de una elevación constante de los mismos. En la tabla II se indican las condiciones preanalíticas más importantes que deben tenerse en cuenta antes de valorar los resultados obtenidos en las determinaciones de las concentraciones plasmáticas de las principales lipoproteínas, o de sus constituyentes más representativos (colesterol, triglicérido y colesterol de HDL).

Tabla I. Conducta general para el diagnóstico de una dislipemia

- A. Tras detectar la presencia de concentraciones de colesterol sérico superiores a 5,2 mmol/L, comprobar la existencia de una DISLIPEMIA mediante determinaciones de colesterol, triglicérido y colesterol de HDL, repetidas en 2 ó 3 ocasiones separadas cada una de ellas por 3 semanas.
- B. Descartar la presencia de otra alteración metabólica que pueda ser la responsable (dislipemia secundaria), o asociarse a la dislipemia presente.
- C. En el caso de las dislipemias secundarias, establecer la fenocopia (expresión) que presenta.
- D. En el caso de las dislipemias primarias, establecer el fenotipo con que se expresa e intentar el diagnóstico genético de la misma.

En la tabla III, indicamos cuál es la secuencia de procedimientos analíticos (ordenados de menor a mayor complejidad) que deben ser utilizados para la progresión en el diagnóstico de las dislipemias. En la tabla IV se indican cuáles son las concentraciones de colesterol, triglicérido y coleste-

Tabla II. Condiciones preanalíticas

1. Mantener al paciente con su dieta habitual (y peso estable) durante las 2-3 semanas previas a la extracción.
2. Retrasar cualquier extracción por lo menos tres semanas tras una enfermedad leve, o 3 meses tras una enfermedad grave, cirugía o traumatismo grave.
3. Si queremos estudiar una posible dislipemia primaria, estudiar al paciente en régimen ambulatorio realizando la extracción siempre en la misma postura.
4. Suspender cualquier medicación no imprescindible (a menos que deseemos conocer su efecto sobre las concentraciones de lipoproteínas del paciente), por lo menos 1 mes antes de la extracción.
5. Realizar la extracción tras 12-14 horas de ayuno.
6. Realizar la extracción cuidadosamente y evitando la estasis venosa prolongada.

J.A. Gómez (presidente), J.A. Aguilar, M. Arranz, F. Blanco, P. Castro, P. Chacón, M. Esteban, F. Fabiani, A. Giner, A. Grijalba, M. Palacios, J. Puzo, J.C. Vella

Tabla III. Pruebas generales para el diagnóstico de las dislipemias

1. Determinación de la concentración de colesterol y de triglicérido en suero.
2. Determinación del colesterol de HDL.
3. Detección de la presencia de quilomicrones.
4. En el caso de que la concentración de triglicéridos sea fisiológica, el colesterol de LDL puede ser estimado mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald.
5. Separación de quilomicrones, en caso de estar presentes.
6. Separación de VLDL por ultracentrifugación (método de rutina) y obtención de las concentraciones de colesterol correspondientes a las tres principales familias de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL).
7. Cálculo del cociente entre las concentraciones de colesterol de VLDL y de triglicérido. Si la VLDL es de composición normal, este cociente debe ser inferior a 0,65.

rol de HDL que se consideran como deseables, y las que indican un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

Puesto que los procedimientos analíticos indicados en la tabla III no están al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos, en este documento presentamos una serie de recomendaciones prácticas dirigidas al diagnóstico de las dislipemias mediante la utilización de técnicas cuya complejidad crece progresivamente.

Con cada conjunto de resultados, que se califican como de aumentados, «normales» o disminuidos, se deduce el fenotipo lipoproteico (tabla V) correspondiente (si está definido), y la o las enfermedades genéticas (tabla VI) probablemente responsables. En cada circunstancia (en caso de existir), se indica la prueba considerada como diagnóstica.

Estrategia diagnóstica

El consenso para el control de la colesterolemia en España (con fines de intervención médica, farmacológica o no) no

Tabla IV. Concentraciones séricas deseables de lípidos y lipoproteínas

	SIN OTROS FACTORES DE RIESGO	CON OTROS FACTORES DE RIESGO
Colesterol (mmol/L)	5,2-5,7	< 5,2
Triglicérido (mmol/L)	< 2,3	< 2,3
Colesterol de LDL (mmol/L)	< 4,0	< 3,5
Colesterol de HDL (mmol/L)	> 0,9	> 0,9

Tabla V. Clasificación fenotípica

FENOTIPO	COLESTEROL	TRIGLICERIDO	ELECTROFORESIS	LIPOPROTEINAS ALTERADAS
I	N, +	+ + + +	Banda quilomicrones	Quilomicrones
IIa	++	N	Banda beta + +	LDL
IIb	++	++	Bandas beta y prebeta + +	VLDL y LDL
III	++	+	Banda beta ancha	IDL (beta VLDL)
IV	N	++	Banda prebeta + +	VLDL
V	++	+ + + +	Banda prebeta + + +	VLDL y quilomicrones

N: "normal".

Tabla VI. Hiperlipemias primarias (clasificación genética)

ALTERACIÓN GENÉTICA	FENOTIPO	DEFECTO BIOQUÍMICO
Déficit familiar de lipoproteína lipasa	I	Ausencia de actividad Lipoproteína lipasa
Déficit familiar de apolipoproteína CII	I	Ausencia o estructura anormal de apo CII
Hipercolesterolemia familiar monogénica	IIa	Déficit de receptores de LDL
Defecto familiar Apo B	IIa	Apo B anormal
Hipercolesterolemia poligénica	IIa	Desconocido, heterogéneo
Hiperlipemia familiar combinada	IIa, IIb o IV	Desconocido
Hipertrigliceridemia familiar	IV	Desconocido
Disbetalipoproteinemia familiar	III	Homocigoto para Apo E2 y otra alteración del catabolismo de VLDL
Hiperlipemia mixta	V	Desconocido

expresa claramente la necesidad de realizar determinaciones distintas a la del colesterol plasmático a menos que las concentraciones de éste superen los 6,5 mmol/L. No obstante, para poder establecer un correcto diagnóstico de una dislipemia (o de la ausencia de la misma), los criterios a utilizar son ligeramente distintos ya que es posible encontrar una alteración del metabolismo de las lipoproteínas en un individuo con concentraciones de colesterol inferiores a las mencionadas.

Teniendo en cuenta los datos previamente comentados, consideramos que el perfil lipídico dirigido al diagnóstico de las hiperlipemias debe constar por lo menos de las determinaciones de las concentraciones de colesterol, triglicérido y colesterol de HDL. Existe una cierta discusión acerca de los valores discriminantes a utilizar en la valoración de los resultados de las determinaciones mencionadas. En nuestro país, esta discusión se agrava al no existir suficientes datos acerca de la distribución de los valores de estas magnitudes entre la población no seleccionada. Por estos motivos, y puesto que es necesario manejar unos valores discriminantes homogéneos en todos los laboratorios (y que consten como valores de referencia en la entrega de resultados), una solución de compromiso que recomienda esta comisión es la de utilizar en un extremo los valores discriminantes recomendados tanto por la Sociedad Española de Arteriosclerosis para el inicio de la intervención médica (Alto Riesgo Cardiovascular) en lugar del límite superior de los valores de referencia, y en el otro extremo los correspondientes al fractil 0,05 de la distribución de valores en el intervalo de edad 20-39 años de poblaciones occidentales comparables a la nuestra (en espera de disponer de datos de nuestra población). De esta manera, los valores discriminantes recomendados son los siguientes:

Srm-Colesterol, c	3,67-6,50 mmol/L
Srm-Triglicérido, c	0,51-2,30 mmol/L
Srm-Colesterol de VLDL, c	0,10-1,03 mmol/L
Srm-Colesterol de LDL, c	2,15-4,78 mmol/L
Srm-Colesterol de HDL, c	0,90-1,65 mmol/L

No obstante, hay que recordar que estos valores son los recomendados para el establecimiento de la existencia de dislipemias, y que diferentes sociedades científicas han establecido además otros intervalos de valores a tener en cuenta en la decisión de intervención. Estos valores discriminantes adicionales tienen en cuenta la asociación de las concentraciones de lípidos con otros de los denominados factores de riesgo cardiovascular. Los valores «deseables» de lipoproteínas (tabla IV), aunque son útiles desde el punto de vista de las recomendaciones de intervención sobre un individuo concreto, son dependientes de múltiples factores y en consecuencia no son útiles para la definición de una situación de «hiperlipemia». No obstante, pueden ser de gran ayuda para los esquemas diagnósticos que se presentan a continuación. Una concentración de colesterol plasmático inferior a 5,2 mmol/L (valor deseable para el colesterol) no se asociará nunca a una elevación del colesterol de LDL (según los valores discriminantes anteriormente definidos), aunque pueda ser compatible con una hipoalfalipoproteinemia (entidad que no modificará las características de intervención en estas circunstancias). Sin embargo, una concentración de colesterol inferior a 6,5 mmol/L, sí puede coexistir con una elevación de colesterol de LDL. Puesto que la detección de una concentración de colesterol plasmático superior a 5,2 mmol/L, debe seguirse de la determinación de colesterol, triglicérido y colesterol de HDL, será muy improbable que dejemos de detectar una hiperlipemia significativa.

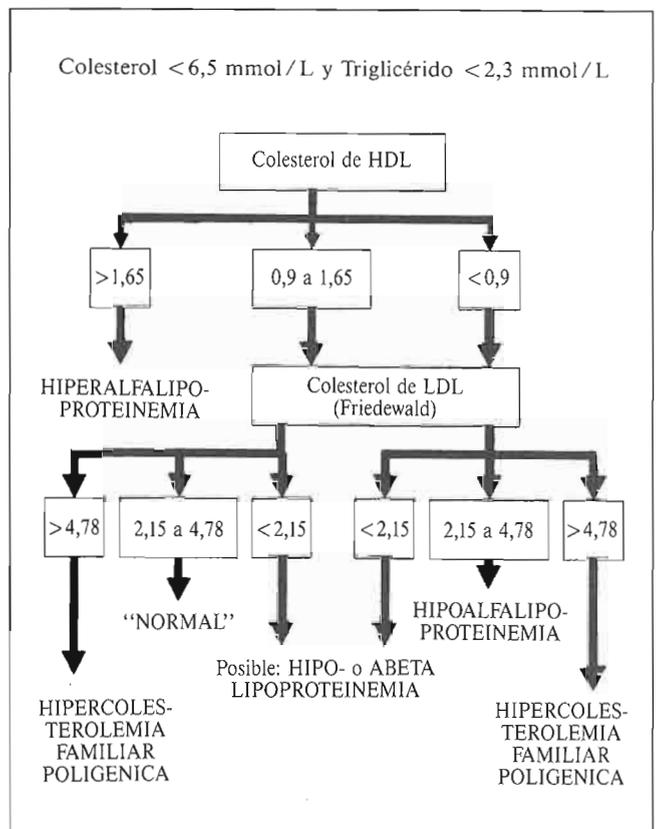


Figura 1.

De acuerdo con lo anteriormente comentado, la estrategia diagnóstica recomendada, que se basa en las concentraciones séricas de colesterol como primera valoración, es la siguiente:

1. **Colesterol < 6,5 mmol/L.** La presencia de una concentración sérica de colesterol inferior a 6,5 mmol/L, no es suficiente para descartar la existencia de alteraciones del metabolismo lipoproteico en un individuo concreto. Si las concentraciones de colesterol no están elevadas la siguiente determinación a realizar será de triglicérido en suero.

1.1. **Triglicérido < 2,3 mmol/L.** La asociación de concentración de colesterol y triglicérido por debajo de las cifras mencionadas, no es suficiente para considerar a un individuo como normolipémico. Así, una elevación de la concentración de colesterol de LDL o de colesterol de VLDL, puede estar enmascarada por un descenso de la concentración del colesterol de HDL. De esta manera, la determinación del colesterol de HDL parece imprescindible, tanto como marcador independiente del riesgo cardiovascular, como para el diagnóstico de las hiperlipemias. (ver figura 1).

1.1.1. **Colesterol de HDL normal (0,90-1,65 mmol/L)** Es necesaria la determinación de colesterol de LDL. En estas circunstancias es aceptable su estimación a través de la fórmula de Friedewald (colesterol de LDL = colesterol - colesterol de HDL - [triglicérido/2,21]). Puesto que la concentración de triglicérido no está aumentada, la probabilidad de encontrarnos frente a una VLDL de características anormales será muy pequeña y la influencia de los errores de aplicación de la fórmula de poca importancia.

1.1.1.1. **Colesterol de LDL normal (2,15-4,78 mmol/L)** Con este conjunto de resultados puede asumirse que no existe ninguna alteración del metabolismo de las lipoproteínas.

1.1.1.2 **Colesterol de LDL aumentado (> 4,78 mmol/L)** Corresponde a un fenotipo IIa probablemente debido a una hipercolesterolemia familiar poligénica o a alteraciones exó-

genas (de origen fundamentalmente dietético) del metabolismo de la LDL. En ambos casos la alteración será leve y probablemente responderá bien a modificaciones dietéticas.

1.1.1.3. Colesterol de LDL disminuido (<2,15 mmol/L)
Hay que descartar los déficits de síntesis de apolipoproteína B (abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia, enfermedad de Anderson). En estos casos es recomendable la determinación de apolipoproteína B y el estudio familiar de paciente para intentar establecer el diagnóstico de la patología subyacente.

1.1.2. Colesterol de HDL aumentado (>1,65 mmol/L). La presencia de concentraciones elevadas de colesterol de HDL con colesterol normal, prácticamente descarta una elevación del colesterol de LDL. Este conjunto de resultados es sugestivo de hiperalfalipoproteína familiar, si bien ésta debe comprobarse por el estudio familiar del paciente. La hiperalfalipoproteína familiar no está considerada dentro de la clasificación fenotípica de las hiperlipemias (Clasificación de Friedrickson, tabla V).

1.1.3. Colesterol de HDL disminuido (<0,90 mmol/L). Es necesario realizar la determinación del colesterol de LDL. Al igual que en casos anteriores, ésta puede ser estimada mediante la utilización de la fórmula de Friedewald.

1.1.3.1. Colesterol de LDL normal. Hipoalfalipoproteíemia. Esta alteración no está catalogada como un fenotipo de Friedrickson, pero su detección es importante puesto que los descensos del colesterol de HDL son un importante factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (pueden modular el grado de intervención delante de unas concentraciones concretas del resto de lipoproteínas). En caso de que la disminución del colesterol de HDL sea muy severa (<0,30 mmol/L) es conveniente analizar las concentraciones de apolipoproteína AI puesto que puede tratarse de una enfermedad de Tangier u otras entidades con déficits de apolipoproteína AI.

1.1.3.2. Colesterol de LDL aumentado. Fenotipo IIa. Probablemente consecuencia de una hipercolesterolemia familiar poligénica. El diagnóstico definitivo dependerá del estudio familiar y de descartar otras alteraciones metabólicas que provoquen este aumento de colesterol de LDL.

1.2. Triglicérido aumentado (>2,3 mmol/L). En el caso de una elevación de la concentración de triglicérido, ésta puede ser debida a la presencia anormal de quilomicrones o a una elevación de las concentraciones de VLDL. Puesto que ambas circunstancias tienen significados muy distintos, y teniendo en cuenta la facilidad de su determinación, el siguiente paso será la determinación de quilomicrones (ver figura 2).

1.2.1. Ausencia de quilomicrones. En el caso de ausencia de quilomicrones, la elevación del triglicérido será debida a un aumento de las concentraciones de VLDL. Esta situación constituirá un fenotipo IV, que deberá ser estudiado posteriormente para decidir si corresponde a una hipertriglicéridemia inducida por factores dietéticos (u otras alteraciones metabólicas), a una hipertriglicéridemia familiar o a una hiperlipemia familiar combinada.

1.2.2. Presencia de quilomicrones. La presencia de quilomicrones no descarta la presencia concomitante de una elevación de las concentraciones de VLDL. La detección de un aumento de las concentraciones de VLDL en presencia de triglicérido aumentado, implica su aislamiento por ultracentrifugación.

1.2.2.1. Colesterol de VLDL aumentado (>1,03 mmol/L). La presencia simultánea de elevaciones de quilomicrones y VLDL, si bien es poco probable que ocurra con concentraciones no aumentadas de colesterol, constituye el fenotipo V y suele recibir el nombre de hiperlipemia mixta.

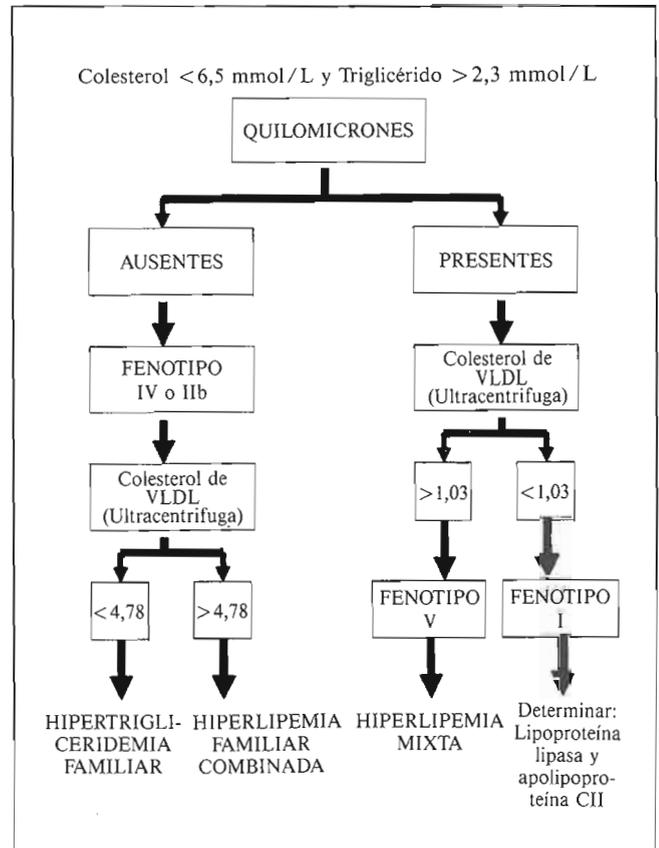


Figura 2.

1.2.2.2. Colesterol de VLDL normal. La presencia anormal de quilomicrones como únicos responsables de la elevación de triglicéridos conforma lo que se conoce con el nombre de fenotipo I. Esta situación requiere la posterior determinación de lipoproteína lipasa y apolipoproteína CII para detectar el déficit específico responsable de la misma.

2. Colesterol aumentado. Al igual que en el caso anterior, la siguiente determinación a valorar será la de triglicérido.

2.1. Triglicérido normal. La presencia de colesterol aumentado junto con triglicérido «normal», aconseja la determinación, por lo menos, del colesterol de HDL, para definir cuál es la lipoproteína responsable de este aumento (ver figura 3).

2.1.1. Colesterol de HDL normal, o disminuido. En estas circunstancias, y a pesar de que la concentración de triglicérido sea normal es conveniente descartar la presencia de una disbetalipoproteinemia familiar. Para ello es necesario aislar la VLDL mediante técnicas de ultracentrifugación y analizar su contenido en colesterol.

2.1.1.1. Colesterol de VLDL aumentado y cociente entre las concentraciones de colesterol de VLDL y de triglicérido >0,63. Estos datos apoyan fuertemente la presencia de un fenotipo III y por lo tanto de una disbetalipoproteinemia familiar.

2.1.1.2. Colesterol de VLDL aumentado y cociente entre las concentraciones de colesterol de VLDL y de triglicérido <0,63. En este caso puede descartarse prácticamente la presencia de una disbetalipoproteinemia familiar, razón por la cual el diagnóstico fenotípico será el de IIa. No obstante, como en el caso anterior, será necesario realizar posteriores investigaciones para llegar al diagnóstico genético concreto.

2.1.2. Colesterol de HDL aumentado. En presencia de una elevación del colesterol de HDL, es necesario determinar si ésta se acompaña de una elevación de las concentraciones de colesterol de LDL (ambas elevaciones son compatibles).

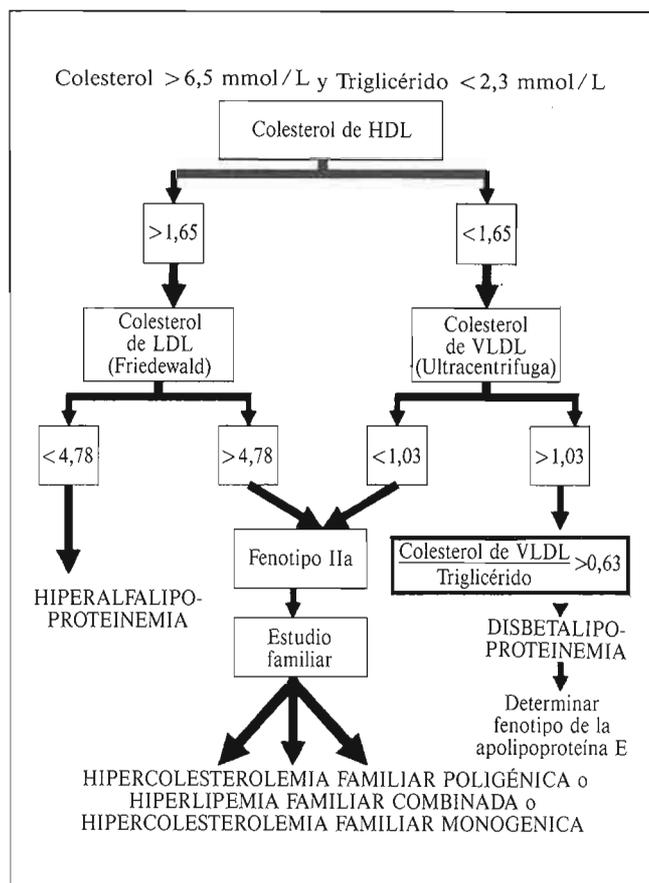


Figura 3.

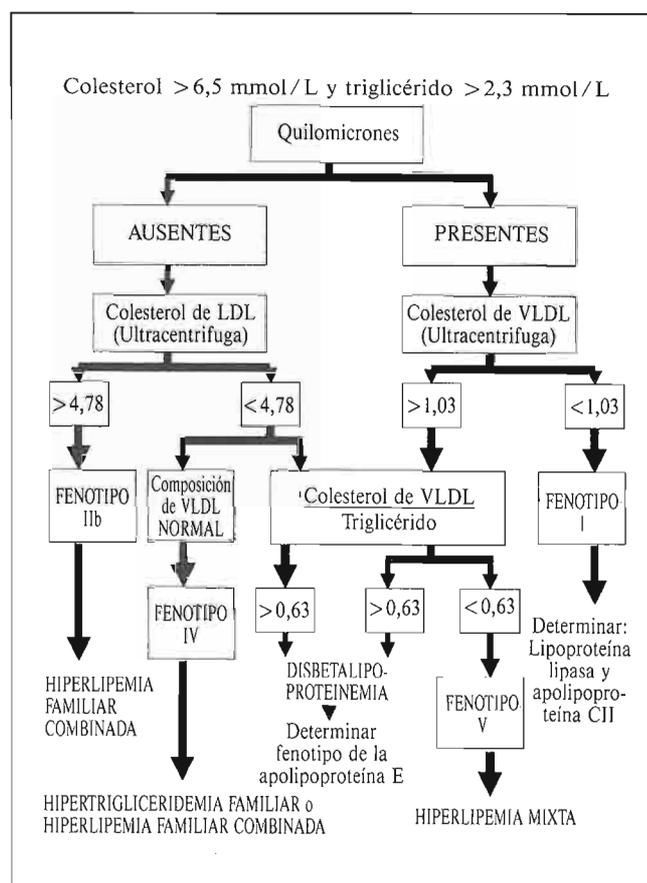


Figura 4.

Puesto que la concentración de triglicérido en este caso es normal, puede utilizarse la fórmula de Friedewald para la estimación de colesterol de LDL.

2.1.2.1. **Colesterol de LDL normal.** En este caso se puede admitir la existencia de una hiperalfalipoproteinemia.

2.1.2.2. **Colesterol de LDL aumentado.** En el caso de que el colesterol de LDL se encuentre elevado, se trata de un fenotipo IIa. La coexistencia de un colesterol de LDL elevado junto con concentraciones también aumentadas de colesterol de HDL, aconsejan la realización del estudio familiar, control repetido del paciente y encuesta dietética del mismo para poder encuadrarlo dentro de las categorías de hipercolesterolemia familiar poligénica o hiperlipemia familiar combinada.

2.2. **Triglicérido aumentado.** En el caso de coexistir concentraciones aumentadas de colesterol y triglicéridos, (ver figura 4) el problema diagnóstico se plantea entre diversas patologías con implicaciones aterogénicas. Las principales entidades que pueden presentarse con estas características son:

—Hiperlipemia familiar combinada, muy aterogénica y que puede presentarse con diversos fenotipos lipoproteicos en momentos distintos (dependiendo de la dieta, entre otros factores).

—Hipertrigliceridemia familiar, que se considera como poco aterógena.

—Hiperlipemia mixta, que se acompaña de la presencia de quilomicrones y acerca de cuya aterogenicidad existen dudas.

—Disbetalipoproteinemia familiar, caracterizada por la presencia de lipoproteínas transportadoras de triglicérido anormales y es considerada como altamente aterógena.

—Aunque de forma poco frecuente, este cuadro también puede ser producido por déficits de lipoproteína lipasa o de apolipoproteína CII.

De acuerdo con lo anteriormente comentado, llegar a un diagnóstico, por lo menos fenotípico, será importante para definir el nivel de intervención aconsejable. Siguiendo el orden de menor a mayor complejidad de las determinaciones a realizar, la primera de ellas sería la de detectar la presencia de quilomicrones.

2.2.1. **Quilomicrones ausentes.** En esta situación se puede asumir que la elevación de triglicérido es debida a una elevación de VLDL o IDL. No obstante, no se puede descartar que una elevación de LDL contribuya también a la elevación de las concentraciones de colesterol total. En estas circunstancias no será posible la estimación de las concentraciones de colesterol de LDL mediante la utilización de la fórmula de Friedewald (triglicérido aumentado) y se debe recurrir a métodos de ultracentrifugación. La separación de la VLDL por ultracentrifugación preparativa permitirá, por una parte, analizar la composición de esta familia de lipoproteínas, y por otra estimar de una forma más correcta las concentraciones de colesterol de LDL.

2.2.1.1. **Colesterol de LDL normal o disminuido.** En el caso de que las concentraciones de colesterol de LDL no estén aumentadas se debe evaluar la composición de la VLDL. Si la relación entre el colesterol de VLDL y triglicérido es superior a 0,63 se trata de un fenotipo III de Fredrickson y el estudio familiar puede ayudar a llegar al diagnóstico de una disbetalipoproteinemia familiar. Dentro de las pruebas diagnósticas también útiles con esta finalidad se debe contemplar la posibilidad de obtener el fenotipo de apolipoproteína E. La presencia de un fenotipo 2/2 para esta apolipoproteína confirmará el diagnóstico, pero también se puede encontrar una disbetalipoproteinemia familiar con fenotipos 3/2 para la apolipoproteína E (determinadas variantes de la apolipoproteína E permiten el desarrollo de disbetalipoproteinemia familiar incluso en la forma heteroci-

gótica). Si la composición de la VLDL es normal (cociente entre colesterol de VLDL y triglicérido $<0,63$) se trata de un fenotipo IV de Fredrickson. Este fenotipo puede corresponder a una hipertrigliceridemia familiar o a una hiperlipemia familiar combinada. El diagnóstico definitivo deberá realizarse a través de la historia familiar.

2.2.1.2. Colesterol de LDL aumentado. En ausencia de quilomicrones, una elevación de triglicérido será debida a un aumento de las concentraciones de VLDL o IDL. Si este aumento se asocia a un aumento de las concentraciones de LDL, se trata de un fenotipo IIb de Fredrickson que es prácticamente equivalente a una hiperlipemia familiar combinada en su forma familiar.

2.2.2. Quilomicrones presentes. La presencia de quilomicrones no descarta que una elevación de las concentraciones de VLDL pueda también contribuir a la elevación de la concentración de triglicérido. Por este motivo, en estas circunstancias será también necesaria determinar la concentración de colesterol de VLDL tras su superación por ultracentrifugación preparativa.

2.2.2.1. VLDL normal. En este caso los únicos responsables de la elevación de triglicérido serán los quilomicrones y el cuadro configurado será el del fenotipo I de Fredrickson. A pesar de que es posible, la situación caracterizada por la presencia de unas concentraciones aumentadas de colesterol coincidentes con un fenotipo I es poco frecuente. El fallo metabólico responsable de esta condición puede estar relacionado con un déficit de lipoproteína lipasa o con un déficit de apolipoproteína CII.

2.2.2.2. VLDL elevada. La situación caracterizada por la presencia de quilomicrones y una elevación de las concentraciones de VLDL es lo que se conoce como fenotipo V de Fredrickson. En estas circunstancias también es necesario analizar la composición de la VLDL, puesto que la disbetalipoproteinemia familiar puede cursar con presencia de quilomicrones. Si el cociente entre colesterol de VLDL y triglicérido es superior a 0,63 el diagnóstico más probable será el de disbetalipoproteinemia familiar, en caso contrario la entidad responsable será una hiperlipemia mixta (de etiología actualmente desconocida).

Como se ha podido observar a lo largo del desarrollo de este documento, las concentraciones de colesterol y triglicérido sólo son indicativas del camino a seguir para llegar al diagnóstico del proceso responsable de una dislipemia. Si bien no todos los laboratorios de química clínica pueden completar este esquema diagnóstico, éste documento pretende exponer los diversos diagnósticos posibles tras cada una de las combinaciones de determinaciones analíticas recomendadas, y llamar la atención sobre la necesidad de la existencia de centros especializados que puedan completar el diagnóstico. La necesidad de la existencia de estas «clínicas de lípidos» donde colaboren clínicos y especialistas en

química clínica, queda patente delante de una patología cuya prevalencia es extraordinariamente elevada y no exenta de problemas diagnósticos.

Bibliografía

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
2. Report of the National Cholesterol Education Program: Expert panel on detection, evaluation and treatment of blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-69.
3. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986; 112: 825-836.
4. Lanfant C. A new challenge for America: The National Cholesterol Education Program. *Circulation* 1986; 256: 2839-2842.
5. Stamler J. Public health aspects of optimal serum lipid-lipoprotein levels. *J Prev Med* 1979; 8: 733-759.
6. Shaefer EJ, McNamara JR, Genest J et al. Genetics and abnormalities in metabolism of Lipoproteins. *Clin Chem* 1988; 34(B): B9-B12.
7. Study group, European Atherosclerosis Society: The recognition and management of hyperlipidemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988; 9: 571-600.
8. Grupo de estudio de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España (Documento oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis). *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 1: 1-9.
9. Consenso para el control de la colesterolemia en España. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 2: 55-61.
10. Beaumont J, Carlson LA, Cooper G et al. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Bull WHO* 1970; 43: 891-922.
11. Vergani C, Bettale A. Familial hypopalphalipoproteinemia. *Clin Chim Acta* 1981; 114: 45-52.
12. Sniderman AD, Teng B, Genest J et al. Familial aggregation and early expression of hyperapobetalipoproteinemia. *Am J Cardiol* 1985; 55: 291-295.
13. Chait A, Albers JJ, Brunzell JD. Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 17-22.
14. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A et al. Plasma lipoproteins in Familial Combined Hyperlipidemia and Monogenic Familial Hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983; 24: 147-155.
15. Utermann G, Jaeschke M, Menzel J. Familial hyperlipoproteinemia type III: deficiency of a specific apolipoprotein (apo EIII) in the very low density lipoproteins. *FEBS Letters* 1975; 56: 352-355.
16. Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
17. Bachorick PS. Collection of blood samples for lipoprotein analysis. *Clin Chem* 1982; 28: 1375-1378.
18. Naito HK. Reliability of lipid, lipoprotein and apolipoprotein measurements. *Clin Chem* 1988; 34 (B): B84-B94.
19. Cooper GR, Myers GL, Smith SJ et al. Standardization of lipid, lipoprotein and apolipoprotein analysis. *Clin Chem* 1988; 34 (B): B95-B105.
20. Gordon DJ, Trost DC, Hyde J et al. Seasonal cholesterol cycles: The Lipids Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial. Placebo group. *Circulation* 1987; 76: 1224-1231.
21. Friedlander Y, Kark JD, Stein Y. Biological and environmental sources of variation in plasma lipides and lipoproteins. The Jerusalem lipid Research Clinic. *Hum Heredity* 1986; 36: 143-153.