

# Actualización e informática de los lípidos plasmáticos

*Francisco Alsina Alvarez\*, Silvestre Sánchez Domínguez\*,  
Eduardo Alsina Alvarez\*\**

## RESUMEN

1. **INFORMATICA.**—La idea original del trabajo fue hacer un algoritmo diagnóstico de hiperlipoproteinemias para su uso en un ordenador del hospital.
2. **ESTUDIO ACTUAL DE LOS LIPIDOS.**—En la revisión bibliográfica de los últimos años queda demostrado que para el diagnóstico clínico no son necesarias las determinaciones de lípidos totales ni fosfolípidos.
3. **LIPIDOGRAMAS.**—Como control del programa se llevaron a cabo lipidogramas de los sueros problemas, coincidiendo el diagnóstico por computador y por lipidograma.
4. **CLASIFICACION DE FREDRICKSON.**—Hemos encontrado hiperlipoproteinemias no encajables en la clasificación de Fredrickson y aun en las que si cuadran tampoco se observa que dicha clasificación ayude en el diagnóstico o en el tratamiento. Pese a que el propio autor dice que no es tan necesaria, dado que sigue vigente en muchos centros y para muchos clínicos, serviría el programa que presentamos.
5. **RESULTADOS PREVIOS.**—Por todo lo anterior se propone el rechazo de la clasificación de Fredrickson y ya hemos suprimido las determinaciones de lípidos totales, fosfolípidos y lipidogramas como medios diagnósticos de las alteraciones lipídicas.
6. **PROPUESTA DE CLASIFICACION.**—Clasificamos éstas en hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias e hiperlipemias mixtas, mientras no se llegue a conclusiones definidas sobre los diferentes apopéptidos de las lipoproteínas. Con esto aportamos unas normas para el diagnóstico y pronóstico, proponiendo su adopción en los hospitales militares.

## A) INTRODUCCION

La idea original de este trabajo era hacer un algoritmo diagnóstico de hiperlipoproteinemias para su uso por el ordenador del hospital.

Al ir realizando el trabajo comprobamos dos hechos fundamentales: la posibilidad de predicción de las lipoproteínas a partir de las determinaciones lipídicas más habituales y la propia complejidad de la clasificación de

Fredrickson, que ofrecía más dificultades a la hora del manejo que la de Gennes.

El estudio computerizado nos ha permitido simplificar la elaboración del diagnóstico y aunque vamos a eliminar dicha clasificación este programa nos servirá de base para otro de tipo preventivo (evaluación de factores de riesgo) dietético y terapéutico.

En los últimos años el campo de las hiperlipoproteinemias ha sufrido unos cambios profundos que han alterado nuestro enfoque, tanto diagnóstico como terapéutico.

Desde el punto de vista analítico hemos tratado de establecer una sistemática de «estudio lipídico» para nuestro laboratorio que es, sobre to-

do, un laboratorio de química clínica rutinaria. En principio hemos eliminado la determinación de lípidos totales, puesto que no nos da ninguna información que no obtengamos con las determinaciones de colesterol y triglicéridos. En caso de que estén elevados los lípidos totales no sabemos en qué fracción reside la anomalía, y al mismo tiempo puede ocurrir que un modesto aumento de una fracción no se refleje en el valor de los lípidos totales. Por esto, y teniendo en cuenta su costo en dinero y personal, se han eliminado del peticorio (5).

Otra determinación que se ha abandonado es la de los fosfolípidos. Estos tampoco añaden información adicional al perfil lipídico de un paciente, y

\* Capitán Médico, Hospital Militar Central «Gómez Ulla». Servicio de Medicina Preventiva y Análisis Clínicos.

\*\* Programador. Hospital Militar Central «Gómez Ulla».

sólo en raros casos podrían ser útiles, por ejemplo, en una enfermedad de Niemann-Pick, pero en este caso tiene un papel preponderante la Anatomía Patológica (5).

Hoy día se tiende a abandonar estas determinaciones y a concentrar la atención en colesterol, triglicéridos y, sobre todo, en las apoproteínas en lo referente al pronóstico de riesgo cardíaco-vascular.

Para la mejor comprensión del trabajo, y después de la Introducción, no seguimos el esquema habitual de Material y Métodos, Resultados, etcétera.

## B) ESTUDIOS PREVIOS

Repasando la bibliografía, al comenzar el trabajo hemos encontrado diversas proposiciones, alguna de los años 50, que no se han reflejado en la práctica habitual.

La misma clasificación de Fredrickson, criticada por su propio autor en el año 1975, ha seguido vigente hasta la actualidad.

Este trabajo pretende conjugar conceptos modernos: computerización, investigación de riesgo por apoproteínas, etcétera, con unas técnicas sencillas y accesibles a cualquier tipo de laboratorio, en la confianza de ser suficientes para la inmensa mayoría de los estudios lipídicos.

### 1) Colesterol HDL

No hemos llevado a cabo determinaciones en paralelo del C-HDL, debido a que no representan más que un intento de visualizar el estado de las lipoproteínas de alta densidad, cosa que se consigue de forma mucho más clara y directa mediante la investigación de la apoproteína A.

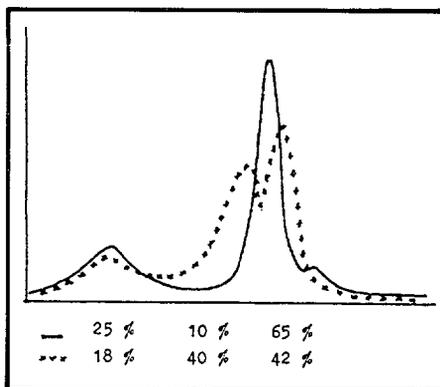
En todo caso, ya se están levantando críticas en contra del C-HDL, dada su escasa especificidad, puesto que no son lípidos de estructura de las lipoproteínas de alta densidad, mien-

tras que sí lo son los fosfolípidos-HDL, por lo cual su determinación es más útil que la del C-HDL, pero aun así siguen teniendo menos valor que la apoproteína A.

### 2) Lipidogramas

Fredrickson, instaurador de la clasificación que lleva su nombre, parece últimamente volver a posturas más simples. En su clasificación original recomendaba el uso de los patrones electroforéticos para la identificación de los diferentes grupos de hiperlipoproteinemias; sin embargo, en su artículo «Es hora de ser prácticos» (3) afirma que basta con la determinación de colesterol y triglicéridos, siendo negativo su consejo en lo referente a la realización de lipidogramas de forma habitual.

Además hay que tener en cuenta que en el lipidograma se expresan los resultados en porcentaje y no en cantidades absolutas, lo que en ciertas ocasiones puede inducir a error, ya que un aumento de beta puede, por ejemplo, quedar enmascarado por un aumento de pre-beta. Supongamos que tenemos un colesterol de 400 mg% y unos TG de 100 mg%; esto nos daría una beta alta y una pre-beta normal. Ahora bien, si con el mismo colesterol tenemos unos triglicéridos de 1.000 mg%, entonces la pre-beta aumentará a expensas del porcentaje de la beta.



En reuniones mantenidas con otros compañeros sobre este tema surgía entonces el problema del diagnóstico del tipo II y su conocida «beta ancha». En estos casos creemos que también se puede prescindir del lipidograma por las siguientes razones:

— La beta ancha sólo aparece aproximadamente en un 50% de los casos (y desaparece con el tratamiento), por lo cual no es un criterio muy válido de diagnóstico.

— Hay que tener en cuenta que las técnicas electroforéticas de por sí presentan una cierta variabilidad en los diferentes aparatos, soportes y tinciones, y frecuentemente no permiten una separación muy clara aunque la beta ancha exista, punto que también cita Fredrickson (3).

— El tipo III presenta unos caracteres clínicos (xantomas planos palmares, arco corneal, cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica) que unidos a colesterol (CHO), triglicéridos (TG), cociente CHO/TG, anillo, etcétera, facilitan notablemente el diagnóstico del tipo III (2).

— Otra prueba adicional que citan algunos autores, Fredrickson entre ellos, es la buena respuesta del tipo III al tratamiento (2).

— El diagnóstico del tipo III seguiría requiriendo, a pesar del lipidograma, la ultracentrifugación, que es el método que nos permite poner de manifiesto las IDL características del tipo III (2, 3).

— Conviene no olvidar que a todo esto el caso al que nos estamos refiriendo es muy raro, ya que sumando todos los casos de los tipos I, III y V no llegan a ser el 1% de todas las alteraciones lipídicas que vemos habitualmente.

— La última razón sería que el hecho de etiquetar una dislipemia como tipo III o IIa o IV es menos importante que decir qué fracción lipídica está alterada. Creemos que lo que hay que hacer es tratar la fracción plasmática elevada, caso que sea necesario, y no tratar de encajar una dislipemia en una clasificación que el mismo Fredrickson reconoce que se ha quedado corta (3).

### 3) Crítica de la clasificación de Fredrickson

Estudiando la clasificación vemos que presenta dos problemas fundamentales: 1) Falta de discriminación entre los tipos IIb y IV, cuando la hiperlipemia es de moderadas proporciones y necesidad de ultracentrifugación para el diagnóstico del tipo III (3).

2) Limitado valor genético; por esto, muchos casos tipificados en un grupo IV, IIb o IIa pueden ser tipificados en otro momento de su evolución como pertenecientes a otro grupo diferente. Además en nuestra opinión se ha extendido de forma insospechada la tendencia a pensar en los diferentes tipos como «enfermedades» cuando en realidad esta clasificación no es más

El programa pide los datos siguientes: aspecto del suero a las 0 y 24 horas, anillo, CHO, TG, hiperglucemia e hiperuricemia. Si necesita algún dato más, como, por ejemplo, confirmación de un suero turbio con unos TG normales, edad del paciente, etcétera, lo pide y lo integra con los datos anteriores.

Una vez hecho esto, el ordenador pasa a valorar estos parámetros de la siguiente forma: se le asigna al aspecto del suero (turbio o claro) una puntuación acorde con la probabilidad estadística de que un determinado tipo presente un suero turbio o claro; así, por ejemplo, un tipo IIa tiene un 100% de probabilidades de presentar un suero claro, y en cambio, un tipo IV tiene un 70% de probabilidades de presentar un suero turbio.

El anillo es valorado como criterio exclusivo para los tipos I y V y como complementario para el tipo III.

El CHO y los TG se valoran según curvas diferentes en cada caso. Así el CHO del IIa sigue una exponencial que lógicamente va primando más el CHO a medida que va aumentando. Esta misma curva la siguen también los TG del tipo IV.

Cociente CHO/TG: se aplica el cociente CHO/TG preconizado por Fredrickson (2). Se valora en todos los casos, pero adquiere una especial importancia en el tipo III, ya que en éste el CHO suele estar alto y, por tanto, entra en la zona de exponencial del IIa y lo mismo ocurre con los TG, que también están altos y entran en la zona exponencial del tipo IV. Entonces el ordenador daría las mismas posibilidades al IIa y al IV, pero dado que el cociente CHO/TG está primado para el tipo III en el rango de 0,7-1,3 (siempre y cuando el CHO y los TG pasen de 300 mg%), se decide por éste.

Tanto la hiperglucemia como la hiperuricemia son factores que priman a los tipos III y IV (2, 5).

En el programa se ha incluido la petición de la edad del paciente para aquellos casos en que el aumento del CHO no sea suficientemente significativo o incluso pueda ser fisiológico (6, 9).

Dada la especial incidencia de la clínica en el tipo III, se han incluido algunos datos clínicos que apoyen, en caso afirmativo, tal diagnóstico. También en ciertos casos el ordenador solicita la validación de algunos datos por parte del usuario, cuando tales datos puedan ser contradictorios entre sí, por ejemplo, un suero claro con una cifra alta de TG.

que una designación taquigráfica para indicar la elevación de una o más familias de lipoproteínas, lo que no tiene por qué obedecer a las mismas causas en todos los casos (3).

Como puntos favorables de dicha clasificación hay que citar el gran avance que produjo en su momento y la toma de conciencia por gran parte del público médico. También hay que destacar que desde el punto de vista epidemiológico de las hiperlipoproteinemias familiares la clasificación mantiene su validez. Ahora bien, lo más importante ha sido la construcción de un esquema en el que se han apoyado clínicos y bioquímicos como piedra angular de las investigaciones actuales sobre el metabolismo lipídico, y últimamente la introducción del C-HDL, apoproteínas, etcétera, para determinar factores de riesgo y las posibilidades dietéticas y terapéuticas.

### C) COMPUTERIZACION

Nuestra idea en un principio era tratar de comparar los lipidogramas con los datos obtenidos por la determinación de CHO, TG, aspecto del suero, etcétera.

Se hizo un cuadro de doble entrada con los datos anteriores y los diferentes grupos de la clasificación de Fredrickson; cuadro que era complejo de manejar y dejaba muchos casos como borderline sin diagnóstico preciso. Entonces surgió la idea de elaborar un programa de diagnóstico de hiperlipoproteinemias en un ordenador para obviar los inconvenientes anteriores.

El programa se realizó en un principio en un ordenador SHARP PC-1500 con una impresora CE-150, pero al poco tiempo se hizo evidente que la capacidad de memoria de este ordenador era insuficiente y entonces se trasladó el programa a un ordenador SINCLAIR ZX-SPECTRUM de 48 K de RAM. El programa está escrito en BASIC con subrutinas en código máquina.

```

1) REM *****
* DR. J. ALSINA *
* DR. S. SANCHEZ *
* D. E. ALSINA *
REM *****
1000 REM *****
CLEAR : DIM G(14,3) : CIN 21
4) : REM "A" GUARDA EL NOMBRE DE
LA ENFERMEDAD, "A" GUARDA LA PU
NTUACION
15 LET BA=0 : LET RA="" : LET T$
="" : LET GL=0 : LET U=0
40 DATA "A", "I", "II", "III", "IV",
50 RESTORE : FOR I=1 TO 4 : REA
D A$(I) : NEXT I
55 REM ENTRADA DE DATOS
60 CLS : LET DIS=1 : INPUT "SUE
RO A LAS 0 HORAS" : S$ : PRINT "SU
ERO A LAS 24 HORAS" : S1$
70 IF (S$(0) <> "C") AND (S1$(0) <> "T")
THEN PRINT "REINTRODUZCA DATOS"
FOR K=1 TO 20 : BEEP : G(0,0) = BEE
P : G(2,18) = BEEP : G(3,20) : NEXT K : S
TOP : RUN
80 IF S$="" THEN GO TO 130
90 INPUT "SUERO A LAS 24 HORAS
=" : R$ : ANILLO? : T$ : PRINT AT 0,0
:"SUERO A LAS 24 HORAS" : R$ : IF
T$="S" THEN PRINT "Y ANILLO"
IF (R$="C") AND (T$="Y") THEN PR
INT "TIPO I" : STOP : RUN
110 INPUT AT 1,0 : IF (R$="C")
AND (T$="S") THEN PRINT "TIPO I"
: PAUSE 0 : GO TO 20
110 IF (S$="" AND R$="C") THEN LET DIS=0 : LET A
$(14)=""
120 IF S$="" AND R$="C" AND T$
<> "S" THEN PRINT "NO ES POSIBLE"
: PAUSE 100 : GO TO 130
130 INPUT "COLESTEROL=" : C : PRIN
T "TRIGLICERIDOS=" : T : PRIN
T AT 2,0 : "TRIGLICERIDOS=" : T :
145 REM MIRA SI LOS DATOS SON P
OSIBLES
150 IF (S$="T" AND T<300) OR (
DIS=0 AND T<600) THEN INPUT "ES
TA SEGURO DE ESA CIFRA DE TRIGLI
CERIDOS (S/N)?" : K$ : IF K$="N" TH
EN GO TO 140
155 AND T<50 THEN PRINT "
REPITA LOS ANALISIS" : STOP : G
O TO 20
155 IF T$="S" AND T<300 THEN PR
INT "ANTE CIFRAS TAN BAJAS DEBE
DECIDIR UN MEDICO" : STOP : RUN
155 IF T$="S" AND T<700 THEN PR
INT "ME RESULTA EXTRAÑO PERO SI
LO SEGURO DE AYUDA CONTINUE ENT
RONDANDO LOS DATOS" : LO EVALU
ARE"
157 IF C<1000 AND T<1000 THEN P
RINT "OLVIDESE DE CLASIFICACION
S, TRATELO" : BEEP 1,1 : STOP : RU
N
160 INPUT "HIPERGLUCEMIA?" : G$ :
IF G$="S" THEN GL=1 : S : PRINT
"HAY HIPERGLUCEMIA"
170 INPUT "HIPERURICEMIA?" : U$ :
IF U$="S" THEN LET U=.25 : PRINT
"HAY HIPERURICEMIA"
180 INPUT "REPITA?" : R$ : IF R$
="S" THEN LET R$="X"
190 IF R$="" THEN LET R$="C"
195 REM DEFINICION DE INTERA
LOS CRITICOS DE DIAG
NOSTICO
200 LET S1=(S$="C")
220 LET S2=(R$="C")
230 LET S3=(T$="S")
240 LET T1=(T/200)
250 LET T2=(T/250)
260 LET T3=(T/300)
270 LET C1=(C/200)
280 LET C2=(C/250)
290 LET C3=(C/300)
295 REM SI EL PACIENTE ESTA EN
RIESGO PIDE APOPROTEI
NAS
300 LET AP=(C1/230) AND (C2/300)
AND S1) AND (1-T1) : IF AP THEN
INPUT "SABE LA EDAD DEL PACIENTE
?" : EDAD : IF EDAD<50 THEN PRINT
"APARENTEMENTE NORMAL" : STOP : G
O TO 20
310 IF AP AND (C2/270) THEN PRIN
T "HALLA APOPROTEINAS" : PAUSE 0 :
GO TO 15
319 REM SI ES EVIDENTE EL TIPO
NO HAY QUE EVALUAR
320 IF S1 AND (1-T1) * (C2/210) TH
EN PRINT "METABOLISMO LIPIDICO A
PARENTEMENTE NORMAL" : STOP : RUN
325 IF (T/220) AND (C/250) THEN
PRINT "REPITA ANALISIS DENTRO D
E UN MES" : STOP : RUN
330 IF S1 AND (1-T1) AND C3 THE
N PRINT "TIA" : STOP : RUN
339 REM COMIENZA LA EVALUACION
340 LET TI=(200-T)/50+1
350 LET CO=EXP (-7E-3*(C-2.1))-.70
360 IF T/220 THEN LET TI=1
365 REM PUNTAJA AL IIE
370 LET A(1)=(1-S2)/2+CO+TI+(
T/2)*S3*(1-S1)*(1-S3)*C2+DIS
380 LET CO=2*EXP (-ABS (C/50-5
12))-.1
390 LET TI=2*EXP (-ABS (T/50-5
12))-.1
399 REM PUNTAJA AL IIE
400 LET F(1)=1-.25*(S1+.15*(1-S1)
+.35*(S2+.15*(1-S2)+CO+TI)+S1*(2*S
1*(C/10-.53))-.1*(C/250)*#1
1+(C/10-.53)*.1*(C/2*(.85))
410 LET TI=FN F(1)
420 LET CO=FN F(1)
425 REM PUNTAJA AL III
430 LET A(3)=S1+.15*(1-S1)*.
35*(S2+.15*(1-S2)*.35+CO+TI+(C/2
*.7)*C/T*(1-S1)*(-16*ABS (C/T-1)
+S1*(C/400)) : LET A(3)=A(3)*C2
440 LET TI=EXP (-7E-3*(C-2.1))-.70
450 LET CO=FN G(1)
455 REM PUNTAJA AL IV
460 LET A(4)=(G+U)*S1+.15*(1-S1
*.35*(S2+.15*(1-S2)*.35+CO+TI+(C
/T*(.6)-.5)*T*(1-C/500)

```

Listado del programa 1.º

2) Resultados

El programa maneja para su uso interno unas unidades arbitrarias que son las que se pueden observar en las gráficas de las curvas de diagnóstico, y son también las que maneja al puntuar más, por ejemplo, un tipo IV si tiene hiperglucemia.

Estas unidades son útiles únicamente para comprobar aquellos casos en los que nos llama la atención el diagnóstico, dado que los porcentajes nos indican tan sólo las situaciones relativas de unos tipos con respecto a otros. Para aclarar más la cuestión, supongamos que en un caso determinado el ordenador ha alcanzado las cifras siguientes: IV, 21,4; Iib, 4,8, y III, 1,5; entonces el ordenador suma todas estas cifras (=27,7) y ahora halla los porcentajes relativos, que son: IV, 77%; Iib, 17%, y III, 5%.

Estos resultados son los que se visualizan en la pantalla y con los que normalmente vamos a trabajar, aunque, como decíamos antes, para saber exactamente qué cálculos ha hecho el

ordenador le podemos pedir las unidades anteriores.

El programa presenta todos los diagnósticos posibles en porcentajes de mayor a menor.

En ocasiones se presentan casos borderline entre los tipos Iib y IV fundamentalmente y entonces el programa recurre a la fórmula de Friedewald (4)  $[C_{ldl} = C_l - (TG/5 + C_{hdl})]$ , siempre que CHO y TG no sean superiores (cada uno por separado) a 400 mg%, como otro punto de referencia más para tratar de diagnosticar correctamente al paciente. De la misma forma ofrece una nota al médico para recordarle que antes de establecer un diagnóstico firme de hiperlipidemia familiar combinada hay que demostrar la existencia en la familia afectada de los 3 patrones hiperlipoproteicos: Iia, Iib y IV.

También en ciertos casos recomienda la determinación de apoproteínas, variando el rango de la solicitud según la edad del paciente.

A continuación presentamos las gráficas de las curvas de diagnóstico de los diferentes tipos.

```

469 REM UNA VEZ EVALUADOS ORDENA LOS TIPOS SEGUN LA PUNTUACION
470 FOR I=1 TO 4: FOR J=1 TO 4:
IF A(I)A(J) THEN GO SUB 590
480 NEXT J: NEXT I
489 REM SI SE PLANTEA DUDA ENTRE EL IIB Y EL IV RECURRE A LA FORMULA DE FRIEDEWALD
490 IF A(2)>0 THEN IF ((A(1)A(2) AND (A(2)A(1))) OR ((A(1)A(2) AND (A(2)A(1))) AND (A(1)A(2) AND (A(1)A(2)) AND (A(1)A(2))>0) THEN GO SUB 630
500 LET Q=0
504 REM SI TIPO III PREGUNTAR POR SINTOMAS
505 IF A(1)="III" THEN GO SUB 3000
509 REM IMPRIME LOS RESULTADOS EN LAS UNIDADES PEDIDAS
510 IF A(1)="" THEN GO TO 530
520 FOR I=1 TO 4: PRINT A(I); A(I); NEXT I: STOP: GO TO 20
530 FOR I=1 TO 4: IF A(I)<0 THEN LET A(I)=0: NEXT I
540 LET Q=Q+A(I): NEXT I
550 IF Q=0 THEN GO TO 570
560 FOR I=1 TO 4: LET A(I)=100*Q: NEXT I
570 FOR I=1 TO 4: PRINT A(I); " "; A(I); "%"
580 NEXT I
582 IF BA OR A(1)="IIB" THEN INPUT "NECESITA ACLARACIONES?(S/N)";U$: IF U$="" THEN RUN
585 IF A(1)="IIB" THEN PRINT "SEGUN FREDERICKSON ANTES DE REALIZAR UN DIAGNOSTICO DEFINITIVO DEL TIPO IIB HAY QUE DEMOSTRAR QUE EN LA HISTORIA FAMILIAR DEL PACIENTE EXISTEN LOS TRES PATRONES HIPERLIPOPROTEICOS IIA, IIB Y IV"
586 IF BA THEN PRINT OVER 1,AT 12,0: AT 13,0: "EN ESTE CASO NO COINCIDEN LOS DIAGNOSTICOS PERO PERO ENTRE LOS QUE EXISTENTE ENTRE AMBOSTIPOS E INCLUSO EL POSIBLE INTERCAMBIO DE UNO A OTRO EN EL MISMO PACIENTE NO ES NECESARIO EXCLUIRLOS: SO A VECES ES IMPOSIBLE UNA DISCRIMINACION MAS SIGNIFICATIVA"
587 STOP: RUN
590 LET K=A(I): LET A(I)=A(J): LET A(J)=K: LET K=A(I): LET A(I)=A(J): LET A(J)=K: RETURN
619 REM DEFINICION DE LAS CURVAS DE DIAGNOSTICO
620 DEF FN A(T)=(200-T)/50+1
630 DEF FN B(T)=EXP(7E-3*(C-2.1))
640 DEF FN D(T)=2*EXP(-(ABS(C/50-6)^2))-1
650 DEF FN E(T)=2*EXP(-(ABS(T/50-6)^2))-1
660 DEF FN F(T)=(3*EXP(-(ABS(T/50-9)^2)/3)-1)*T<=450)+2*(T>450 AND T<=800)+(3*EXP(-(ABS(T/50-15)^2)/3)-1)*(T>800)
670 DEF FN G(T)=(1-2.2E-7*(C+1.2E-4)*C-7E-3*(C+1.2E-4)*C)*C<=150)
679 REM RESOLUCION DE LA DUDA ENTRE IIB Y IV
680 IF FN C(1)=0 THEN RETURN
690 PRINT DADO QUE SEGUN LA FORMULA: Cldl=C1-(TG/5+48)=", FN C(1) "ES MAS PROBABLE QUE OCURRA DE UN TIPO: IF FN C(1)>100 THEN PRINT "IIB": IF A(1)="IV" THEN GO TO 715
700 IF FN C(1)>100 THEN PRINT "IV": IF A(1)="IIB" THEN GO TO 715
710 RETURN
715 LET BA=1: RETURN
850 DEF FN C(I)=(C<400)*(T<400)*(C<450)
890 DEF FN I(C)=1*(C<200)+(1-(C/50)+1)*(C=200 AND C<=300)
2999 REM SINTOMAS EN EL TIPO III
3000 INPUT "PRESENTA EL PACIENTE XANTOMAS EN LA PALMA DE LA MANO?";I$: "ARCO CORNEAL?";C$: "ENFERMEDAD VASCULAR PERIFERICA?";U$: "CARDIOPATIA ISQUEMICA?";Y$
3010 LET SI=(I$="S")+C$="S")+U$="S")+Y$="S": IF SI=3 THEN PRINT "CUADRO MUY SUGESTIVO DE HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III"
3020 IF SI=2 THEN PRINT "POSIBLE TIPO III, OTRA PRUEBA ADICIONAL SERIA UNA BUENA RESPUESTA AL TRATAMIENTO"
3030 INPUT "QUIERE LOS PORCENTAJES?(S/N)";I$: IF I$="S" THEN RETURN
3040 STOP: RUN
    
```

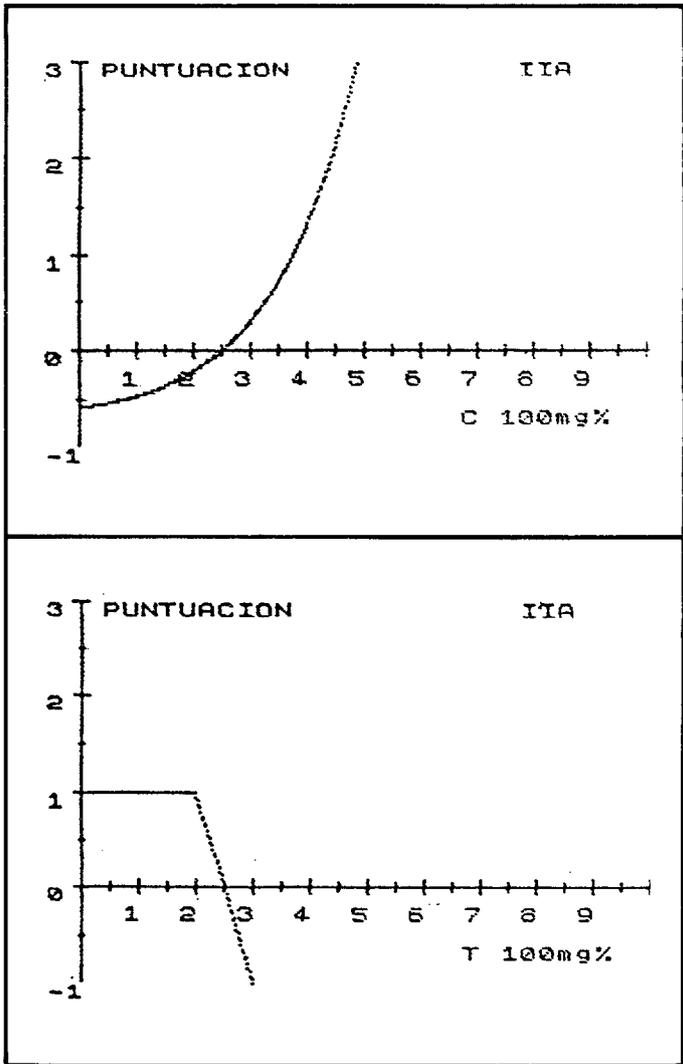


Fig. 1.—Curvas de diagnóstico del tipo Iia según CHO (arriba) y TG (abajo).

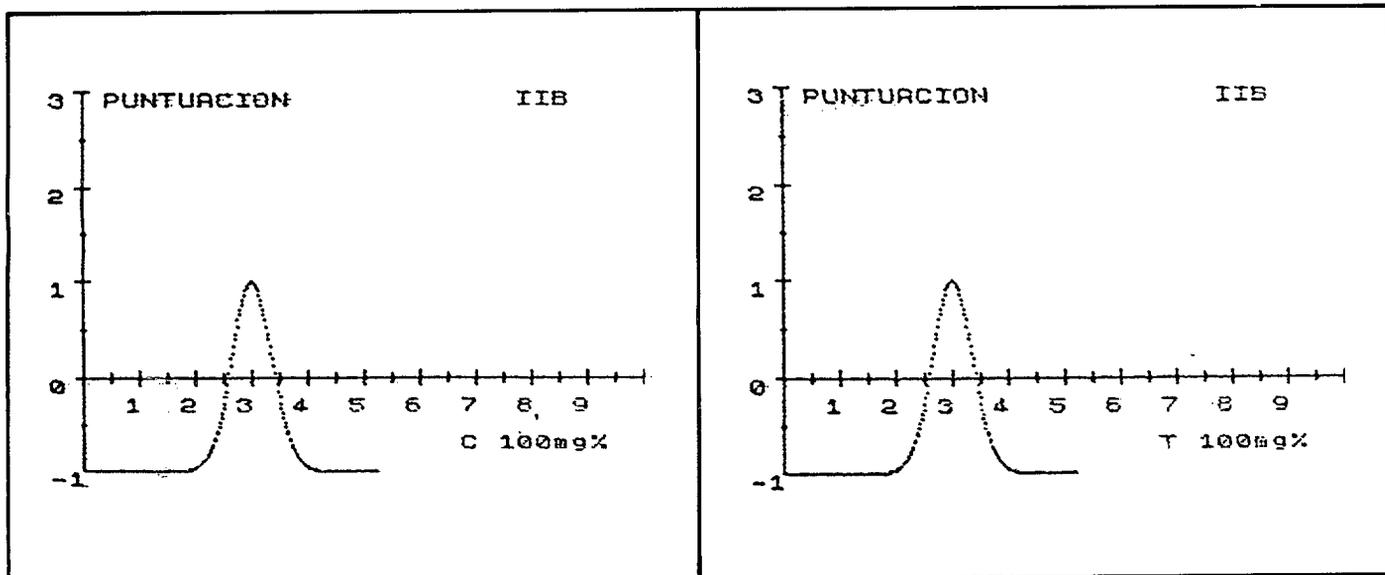


Fig. 2.—Curvas de diagnóstico del tipo IIB según CHO (izquierda) y TG (derecha).

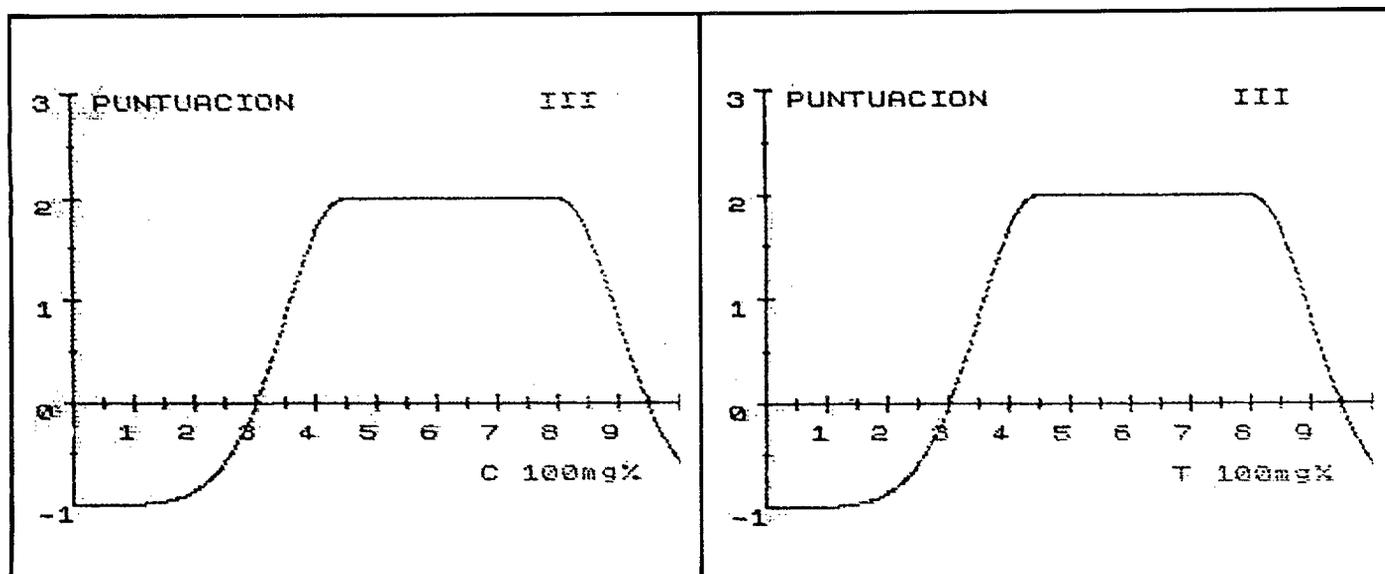


Fig. 3.—Curvas de diagnóstico del tipo III según CHO (izquierda) y TG (derecha).

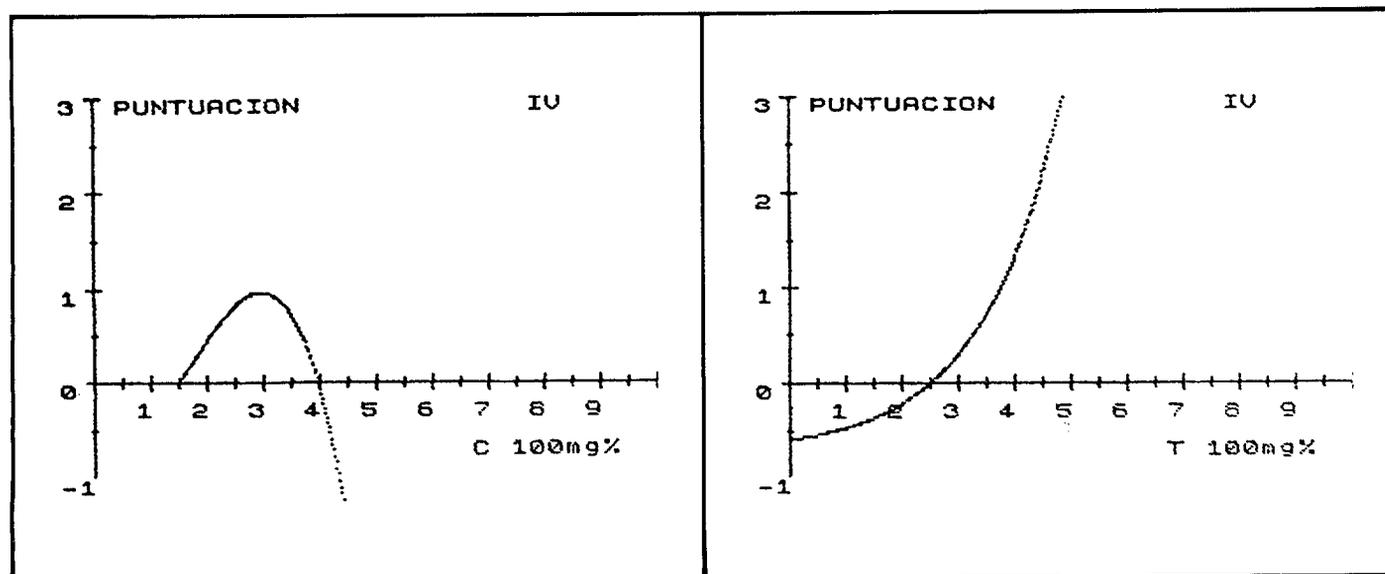


Fig. 4.—Curvas de diagnóstico del tipo IV según CHO (izquierda) y TG (derecha).

## D) ESTUDIO ESTADISTICO

Lo hemos orientado en dos vertientes:

- 1) Análisis de calidad.
- 2) Comparación de los resultados por ordenador y por lipidograma.

Para el primer caso hemos empleado una prueba de Chi cuadrado considerando como variable dicotómica aleatoria la coincidencia del diagnóstico de cada método con el diagnóstico clínico, entendiéndose por diagnóstico clínico la conjunción de las cifras de CHO, TG, aspecto del suero, datos clínicos del paciente, etcétera.

En el diagnóstico por ordenador:

$$\chi^2 = \frac{(fo-fe)^2}{fe}$$

siendo la frecuencia observada (fo) = 0 y la frecuencia esperada (fe) = 3,2 (el 5% de 64, que es el número de nuestros casos).

Suponiendo que nuestra frecuencia esperada de error (fe) sea del 5% o mayor,  $\chi^2$  será igual o mayor que 3,2. Este valor en una tabla de  $\chi^2$  nos da un nivel de significación de 0,05.

Aplicándole a una prueba binomial (debido a que al tener pocos casos nos da más corrección) obtendremos lo siguiente: para una probabilidad de error mayor o igual al 5%, la probabilidad de nuestra muestra es menor de 0,0375 (p entre 0,01 y 0,05). Esto indica una confianza al menos del 96,25% de que nuestro error es menor del 5%.

En el lipidograma, para una frecuencia esperada de error del 5% el  $\chi^2$  es de 135,2. Dado que en las tablas de  $\chi^2$  este valor se sale de rango nos permite afirmar (p inferior a 0,01) que el lipidograma siempre tiene un error superior al 5%. Realizando los mismos cálculos para una frecuencia esperada de error del 10% el  $\chi^2$  sigue siendo muy alto (p inferior a 0,01), por lo que la probabilidad de error del lipidograma es superior al 10%).

El número de casos en que coinciden ordenador y lipidograma es de 40 sobre 64, lo que representa un 62,5% de coincidencias. En el 37,5% restante se aplica la prueba de McNemar para ver si las diferencias entre los diagnósticos de ordenador y lipidograma son estadísticamente significativas. Con esta prueba obtenemos un  $\chi^2$  de 24, lo que indica una confianza superior al

99,9% (p inferior a 0,01) a favor del ordenador.

Hay que hacer notar que de los 24 casos en los que no hay coincidencia, en un 70,8% (17 casos) se debe a que el lipidograma no discrimina entre los diferentes patrones lipoproteicos, es decir, se presenta como «normal».

Todo esto queda más claramente expuesto en el cuadro siguiente:

Núm. casos	Tipo	Aciertos	Indiscriminados	Errores
38	IV	24 (63,5%)	11 (28,9%)	3 (7,9%)
9	Ib	4 (44,4%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)
11	Ia	6 (54,5%)	4 (36,3%)	1 (9,1%)
6	Normal	6 (100%)	—	—
64		40 (62,5%)	17 (26,6%)	7 (10,9%)

Aquí hay que destacar que del tipo Ib ninguno se ha diagnosticado directamente por lipidograma, sino que se han aceptado las fracciones de lipidograma como compatibles con CHO y TG. Los tres errores que ha habido en este tipo se han atribuido al tipo IV, así como el único del tipo Ia, mientras que los 3 errores del tipo IV se han atribuido al tipo Ia.

Lo que parece quedar claro con todo esto es que no resulta nada fácil diagnosticar un tipo Ib por lipidograma, quizá porque, como dice Fredrickson, en esta displipemia los pacientes presentan unos niveles de CHO y TG alrededor de los límites normales altos (2), lo que hace que no sea frecuente observar elevaciones lipoproteicas claras en el lipidograma. También merece la pena destacar que por esta misma razón las curvas de diagnóstico del tipo Ib por ordenador presentan tan sólo una elevación moderada.

En cuanto al tipo Ia, se observa una discriminación deficiente. Esto lo atribuimos a que la mayoría de nuestros casos son hipercolesterolemias moderadas en las que la separación electroforética resulta claramente insuficiente. En las hipercolesterolemias altas el lipidograma sí que puede discriminar, pero es precisamente en éstas en las que el CHO elevado, la historia familiar y los datos clínicos del paciente permiten elaborar un diagnóstico sin necesidad de lipidograma. Algo parecido a esto se puede observar en el tipo IV.

Casos normales: en los casos seleccionados con discreta hipercolesterolemia, ni la computadora ni el lipidograma se inclinan por ningún tipo. El resultado del lipidograma se da como

normal, y en el ordenador hemos programado la petición de apoproteínas para los casos en que al no conocer la edad del paciente, dicho valor pudiera suponer un riesgo cardiovascular.

Se puede observar que en el lipidograma no debemos prestar mucha atención a los porcentajes de las diferentes fracciones, ya que, por ejemplo, con unos TG de 620 nos da una pre-beta de 32% y, en cambio, con unos TG de 249 la pre-beta es de 43%. Estas desproporciones ocurren con relativa frecuencia.

Esta es otra razón más para no ver claro el diagnóstico por lipidograma en general; por ejemplo, en el tipo Ib hay unos aumentos moderados de pre-beta y de beta, y como ya hemos dicho, éstos no son fácilmente discriminados por el lipidograma. En general, este método analítico funciona tanto mejor cuanto más exagerada es la alteración, pero es precisamente en estos casos en los que podemos prescindir de él sin aumentar en absoluto las dificultades del diagnóstico.

Para ser lo más objetivo posible hay que reconocer que tampoco el ordenador se permite establecer un diagnóstico firme del tipo Ib y aconseja realizar primero un estudio familiar. En todo caso, ésta parece una postura clínica correcta y, desde luego, mucho más útil para el clínico que un lipidograma rara vez demostrativo.

## TABLAS DE RESULTADOS

En las dos hojas siguientes presentamos todos los resultados ordenados según el caso. Así encontramos el número del caso situado entre las dos barras separadoras de los diferentes

casos, y debajo encontramos situados de derecha a izquierda los siguientes datos: colesterol (CHO), triglicéridos (tri), alfa (a), pre-beta (p), beta (be), diagnóstico real (re), diagnóstico de la máquina (ma) y diagnóstico del lipidograma (lip).

Cuando no hay nada debajo de «re», «ma» y «lip» es un caso de los que consideramos normales. Si no hay diagnóstico debajo sólo de «lip», es el lipidograma el que da unos resultados normales. Si debajo de «lip» hay una «X» o una «C», es un caso de los que denominamos compatibles.

cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
245	446	8	45	46	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
195	310	19	43	36	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
145	405	31	19	33	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
260	934	24	35	40	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
270	279	24	21	53	IIB	IIB	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
480	126	914	57	28	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
360	132	17	9	33	IIA	IIA	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
215	314	17	9	72	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
220	248	9	30	59	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
240	263	27	34	38	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
303	133	20	20	56	IIA	IIA	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
209	525	19	48	31	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
239	383	33	39	27	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
405	195	9	14	75	IIA	IIA	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
280	289	28	22	49	IIB	IIB	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
193	251	31	28	41	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
240	259	16	3	80	IV	IV	IIA
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
280	377	10	8	81	IV	IV	IIA
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
290	210	28	11	60	IIA	IIA	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
187	299	13	17	71	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
300	247	9	24	66	IIB	IIB	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
220	214	17	17	64	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
260	180	28	17	54	IV	IV	IV

cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
224	250	26	36	36	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
280	114	29	25	45	IIA	IIA	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
270	319	17	34	48	IIB	IIB	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
161	270	30	17	51	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
310	128	13	7	70	IIA	IIA	C
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
220	288	18	20	61	IV	IV	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
267	108	32	14	53	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
133	278	24	5	70	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
160	264	5	10	88	IV	IV	IIA
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
235	378	25	16	58	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
164	373	22	26	50	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
270	102	38	39	31	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
228	265	34	20	45	IV	IV	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
285	189	46	22	31	IIA	IIA	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
130	445	8	42	49	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
300	327	19	55	35	IIB	IIB	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
370	322	19	7	73	IIB	IIB	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
200	313	22	11	66	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
260	260	30	23	56	IIB	IIB	C
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
120	334	9	47	48	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
210	250	97	13	48	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
250	361	8	62	39	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
290	11	35	11	53	IIA	IIA	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
270	145	27	17	84	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
238	689	5	56	38	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
222	268	15	14	70	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
290	180	32	5	61	IIA	IIA	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
310	137	710	14	75	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
185	288	12	37	50	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
280	517	19	23	57	IV	IV	X
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
290	349	16	16	67	IIB	IIB	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
290	269	18	35	46	IIB	IIB	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
285	480	12	9	78	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
325	193	20	16	63	IIA	IIA	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
230	260	17	41	41	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
290	73	15	14	70	IIA	IIA	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
155	249	18	43	38	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
270	620	30	32	56	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
275	135	45	8	45	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
270	161	16	8	74	IV	IV	IV
cho	tri	a	p	b	re	ma	lip
120	566	12	29	53	IV	IV	IV

## E) CONCLUSIONES

1) Revisión de la clasificación actual.

2) Normas generales.

1.º Por todo lo anterior, conveniría establecer unas reglas de enfoque de las hiperlipoproteinemias, mientras no se clarifique el panorama actual.

Puesto que ya hemos comprobado que la clasificación de Fredrickson no llega a efectuar una discriminación neta entre todos los tipos, nosotros somos partidarios de una postura más sencilla, concretamente, de la clasificación de Gennes (1), aplicando las nuevas pruebas diagnósticas (determinación de apoproteínas) para cualificar el riesgo cardiovascular.

Relación entre las clasificaciones de Gennes y Fredrickson:

GENNES		FREDRICKSON	
HIPERCOL.		IIA	
HIPERTRIG.	ENDOS.	IV	U
	EXOG.	I	
HIPERLIP. MIXTAS		IIB, III	

TABLA 1

Esto tiene la ventaja de su sencillez, claridad y fácil aplicación a la práctica clínica habitual.

### Hipercolesterolemias

Se establecerá el diagnóstico después de 3 controles, a un término medio de uno por mes (se debe tener en cuenta el aumento fisiológico del CHO con la edad y las funestas consecuencia que se desprenden de los intentos de forzar el descenso del CHO). Esto queda suficientemente claro en los estudios de la OMS (9).

En los individuos jóvenes conveniría hacer una determinación de apoproteínas antes de iniciar un tratamiento de por vida, ya que si la apoproteína A fuera alta nos encontraríamos ante una hiperalfalipoproteinemia sin efecto aterógeno de ningún tipo.

En todo caso, las hipercolesterolemias familiares presentan unos niveles de CHO y unos hallazgos clínicos inconfundibles, por lo que el diagnóstico es generalmente sencillo y no requiere investigaciones sofisticadas.

La orientación terapéutica se hará con dieta e hipolipemiantes (2); sólo se han de tratar los individuos jóvenes y aquellos casos de la 2.ª y 3.ª edad en que las cifras de CHO sufran un aumento significativo.

### Hipertrigliceridemias

La hipertrigliceridemia es más dependiente de factores externos que el CHO, por lo que habremos de descartar antes su posible origen secundario, por ejemplo, a una diabetes. En estos casos de hipertrigliceridemia secundaria basta, a menudo, con tratar su origen para que disminuyan los TG plasmáticos.

En los casos en los que se trate de hipertrigliceridemias primarias el enfoque terapéutico se basa fundamentalmente en la dieta, y si se demuestra la insuficiencia de esta medida, añadir fármacos hipolipemiantes.

### Hiperlipemias mixtas

En estas hiperlipemias incluimos fundamentalmente los tipos IIb y III, aunque algunos casos del tipo IV presentan también elevaciones modestas del CHO. El tratamiento de un paciente con una hiperlipemia mixta moderada puede comenzar con una dieta para controlar el peso (baja en grasas saturadas y CHO) y evitar los excesos de hidratos de carbono y alcohol (3, 6, 7). Al cabo de un mes de tratamiento veremos si no es necesaria ninguna otra medida o bien si se debe instaurar un tratamiento farmacológico, debido a que los TG se mantienen elevados o bien porque han bajado los TG pero el CHO continúa alto (teniendo en cuenta la edad).

2.º Otras conclusiones de tipo más general se refieren a la forma de enfocar las peticiones al laboratorio. En principio el clínico desconoce, salvo en enfermos ya estudiados anteriormente, si el suero va a ser turbio o no, si el CHO va a ser alto y los TG bajos, y viceversa, etcétera. Por todo esto nos parece más acertado el pedir simplemente «estudio lipídico» y dejar que en el laboratorio, a la vista de los resultados iniciales, se continúe el estudio con pruebas más sofisticadas, si son necesarias, o bien se interrumpa si el paciente se puede diagnosticar con las pruebas iniciales.

Así, por ejemplo, si un paciente tiene suero claro y CHO y TG normales se informa que el metabolismo lipídi-

co es normal y se para el estudio. Esto mismo ocurre con un paciente que presente suero turbio, CHO normal y TG elevados, ya que en este caso nos hallamos ante una hipertrigliceridemia endógena que no requiere posteriores investigaciones. Por el contrario, es necesario continuarlas ante elevaciones borderline de los lípidos en personas con otros factores de riesgo (adulto, tabaquismo, stress, sedentarismo, etcétera). Aquí estaría indicada la determinación de apoproteínas como factores indicadores del posible riesgo cardiovascular de este paciente.

Como consecuencia de todo esto vemos tres posibilidades:

a) Metabolismo lipídico normal; se interrumpe el estudio.

b) Alteración suficientemente demostrativa de una determinada patología; se interrumpe el estudio.

c) Casos borderline; se continúa el estudio mediante pruebas específicas como las apoproteínas, la ultracentrifugación e incluso lipidogramas.

Tras haber realizado este trabajo nos hemos quedado con la impresión, por duro que parezca, de que estamos cometiendo un error cuando nos empeñamos en diagnosticar estas dislipemias; quizá por esta razón seamos partidarios de una clasificación en la cual lo único que tenemos que hacer es llamar a las dislipemias por la fracción elevada (hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias, etcétera). En realidad, cuando hablamos de estas enfermedades no sabemos cuál es su etiología, su mecanismo íntimo y al tratar de agruparlas en unos tipos determinados quizá estamos favoreciendo la aparición de errores, de concepto y de tratamiento. Así, por ejemplo, un tipo IV con el tratamiento puede pasar a un IIb, y si con dicho tratamiento logramos bajar los TG nos encontramos ante un IIa. Este breve ejemplo

permite comprobar que la relación entre los 3 tipos es tan íntima que etiquetarlos como enfermedades diferentes es erróneo, puesto que no son más que diferentes estadios de una misma alteración patológica.

En cambio, dentro de un mismo tipo podemos encontrar alteraciones muy diferentes; así en un IIa englobamos desde el déficit absoluto o relativo de receptores LDL de la membrana celular y la alteración de la HMG CoA reductasa hasta la hipercolesterolemia fisiológica de la 3.ª edad. De la misma forma en el tipo III debíamos hablar de déficit de apoproteína E<sub>III</sub>, según el concepto actual.

Ante lo que creemos una exigencia diagnóstica clasificamos los diversos trastornos como enfermedades, e incluso en nuestro trabajo se lo hemos impuesto al ordenador. Todo ello lo consideramos inútil e insuficiente, ya que por lo anterior pensamos que en la actualidad nuestro enfoque es fundamentalmente sintomático, tal como ya hemos expresado.

Estamos ya realizando determinaciones de apoproteínas, lo cual nos permitirá tener datos suficientes para elaborar un estudio preventivo (factores de riesgo) que debe ser el futuro de los estudios lipídicos.

3.º Si se admite la validez de este estudio, se propone, para todos los hospitales militares, la estandarización del estudio lipídico según la sistemática prevista por nosotros: determinaciones de CHO y TG y observación del suero (claro o turbio) a las 0 y a las 24 horas, comprobando entonces la existencia o no de anillo (habiendo realizado la incubación a las 24 horas a 4º C).

Según Fredrickson (2), con el esquema citado se pueden diagnosticar correctamente la mayoría de los patrones lipoproteicos.

### BIBLIOGRAFIA

1. DE GENNES, J. L.: «Les hyperlipidemies idiopathiques. Proposition d'une classification simplifiée». NOUV. PRESSE MED., 79, 791, 1971.
2. FREDRICKSON, D. S., y LEVY, R. I.: «Familial Hyperlipoproteinemia». En: The metabolic basis of inherited diseases. J. B. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN y D. S. FREDRICKSON (eds.), 4.º ed. McGraw-Hill, New York, 1978.
3. FREDRICKSON, D. S.: «It's time to be practical». CIRCULATION, 51, 209, 1975.
4. FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I., y FREDRICKSON, D. S.: «Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge». CLINICAL CHEMISTRY, 18, 499, 1972.
5. ELLEFSON, R. D., y CARAWAY, W. T.: «Lipids and lipoproteins». En: Fundamentals in Clinical Chemistry; N. Tietz, Saunders, Philadelphia, 1976.
6. CARMENA, R.: «Aspectos actuales de las hiperlipoproteinemias». Edit. GARSÍ, 1980.
7. Pathos «Hiperlipoproteinemias», núm. 40, noviembre, 1982.
8. COROMINAS VILARDELL, A.: «Lípidos y lipoproteínas», 1972.
9. Report of the Committee of Principal Investigators: «WHO cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using Clofibrate to lower serum cholesterol; mortality follow-up». LANCET, 2, 2379-2385, 1980.