

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

TREATMENT OF DYSLIPIDEMIAS

DR. SANTIAGO RIVERA

Médico Especialista en Nutrición y Clínica Médica.
Médico de Planta del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Resumen

Las dislipidemias o dislipemias son las alteraciones en los niveles de colesterol y triglicéridos de la sangre, que pueden ser de causa genética o primaria o secundaria a otras patologías, hábitos o uso de determinados fármacos, y constituyen un riesgo para la salud.

El aumento del colesterol es considerado uno de los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, principalmente enfermedad arterial coronaria. Numerosos estudios poblacionales como el Estudio Framingham¹, *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)² y *Lipid Research Clinics* (LRC)³ demostraron una relación directa entre los niveles de colesterol total o colesterol LDL y la incidencia de enfermedad arterial coronaria en hombres y en mujeres.

El vínculo entre las dislipemias y las enfermedades cardiovasculares está dado porque las alteraciones del colesterol y de los triglicéridos contribuyen a generar la aterosclerosis, siendo ésta la base fisiopatológica de dichas enfermedades. Dado que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, cabe destacar la importancia que tienen el diagnóstico y el tratamiento de dichas dislipemias.

Ante un paciente con niveles alterados del perfil lipídico es necesario primero confirmar esta alteración, luego evaluar la presencia de una dislipemia secundaria, dado que se deberá tratar la causa que lleva a la aparición de la dislipemia, determinar la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, ubicar al paciente en la categoría de riesgo y finalmente implementar las medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento farmacológico específico.

English

Português

TREATMENT OF DYSLIPIDEMIAS

SUMMARY

Dyslipidemias are disturbances in cholesterol and triglycerides blood levels that may have a genetic cause or be primary or secondary to other pathologies, habits or consumption of certain drugs, and that constitute a health risk.

A rise in cholesterol levels is considered one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases, especially coronary artery disease. Many population studies such as the Framingham study¹, the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)² and Lipid Research Clinics (LRC)³ study have demonstrated the existence of a direct relationship between the levels of total cholesterol or LDL cholesterol and the incidence of coronary artery disease among men and women.

The link between dyslipidemias and cardiovascular pathologies exists because alterations in cholesterol and triglycerides levels contribute to atherosclerosis, this being the physiopathological basis for these pathologies. Given the fact that cardiovascular diseases are the main

TRATAMENTO DAS DISLIPEMIAS

RESUMO

As dislipidemias ou dislipemias são alterações nos níveis de colesterol e triglicérides do sangue, que podem ser de origem genético ou primária ou secundária para outras patologias, hábitos ou uso de determinados fármacos, e são um risco para a saúde.

O aumento do colesterol é considerado um dos principais fatores de risco para desenvolver doenças cardiovasculares, principalmente doença arterial coronária. Numerosos estudos populacionais como o Estudo Framingham¹, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)² e o Lipid Research Clinics (LRC)³ demonstraram uma relação direta entre os níveis de colesterol total ou colesterol LDL e a incidência de doença arterial coronária em homens e mulheres.

O vínculo entre as dislipemias e as doenças cardiovasculares ocorre porque as alterações do colesterol e dos triglicérides contribuem para gerar a aterosclerose, sendo esta a base fisiopatológica de tais doenças. Dado que as

cause of morbimortality all around the world, it is important to highlight the importance these have for the diagnostic and treatment of dyslipidemias.

In the presence of a patient with altered lipid profiles, it is necessary to first confirm this alteration and then determine the presence of a secondary dyslipidemia; this should be done as the steps would be to treat the cause of appearance of that dyslipidemia, to determine the presence of other factors for cardiovascular risk, to locate the patient into a risk category, and finally to implement the hygienic-dietary steps and the specific pharmacological treatment.

doenças cardiovasculares são as principais causas de morbimortalidade a nível mundial, cabe destacar a importância que têm o diagnóstico e o tratamento destas dislipemias.

Ante um paciente com níveis alterados do perfil lipídico é necessário primeiro confirmar esta alteração, depois avaliar a presença de uma dislipemia secundária, dado que será necessário tratar a causa que leva à aparição da dislipemia, determinar a presença de outros fatores de risco cardiovascular, localizar o paciente na categoria de risco e finalmente aplicar as medidas higienico-dietéticas e o tratamento farmacológico específico.

Pautas a considerar para el diagnóstico de las dislipidemias⁴⁻⁹

Antes de abocarme al tratamiento de las dislipidemias describiré algunos conceptos a considerar a la hora de realizar el diagnóstico de las mismas.

Según el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP) de los Estados Unidos, considerado también en nuestro país como una guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las dislipemias, lo ideal sería conocer el colesterol total y los triglicéridos de toda persona mayor de 20 años, pero al menos debe estudiarse el perfil lipídico en sujetos con:

- Enfermedades, hábitos o situaciones que puedan afectar los lípidos.
- Otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.
- Familiares de primer grado de consanguinidad que presentan dislipidemias.
- Enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica conocida.

En los niños mayores de 2 años hasta los 20 años, se debe investigar los lípidos en los casos que presenten algunas de las siguientes condiciones:

- Enfermedades con riesgo cardiovascular.
- Padres con colesterol total mayor o igual a 240 mg/dL.
- Historia familiar de enfermedad vascular prematura en padres y abuelos.

En los niños menores de 2 años no se investiga habitualmente el perfil lipídico.

En la práctica diaria de consultorio se debería pedir el perfil lipídico completo, que incluye: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. El perfil lipídico completo se debe medir en ayunas de 12 hs (un ayuno apropiado consiste en no ingerir alimentos de ningún tipo, salvo agua). La muestra en ayunas es esencial para el análisis de triglicéridos, dado que sus

niveles aumentan desde la primera hora del estado postprandial. Un ayuno no adecuado puede llevar a un diagnóstico falso de hipertrigliceridemia. Si la muestra de sangre no es en ayunas, solo se puede medir el colesterol total y colesterol HDL. No se debe ingerir bebidas alcohólicas durante las 24hs anteriores a la extracción de sangre, dado que el consumo de alcohol produce elevaciones agudas transitorias en la concentración de triglicéridos. Si los triglicéridos están elevados, se debe solicitar un lipidograma electroforético (no hay un claro consenso a partir de qué valor de triglicéridos, pero en general sería en valores superiores a 400 mg/dL). También resulta útil evaluar el aspecto del suero. La inspección ocular del suero se debe practicar en forma inmediata a la extracción de sangre y nuevamente, después de que el tubo con el suero haya permanecido 12 a 24 horas en el refrigerador. Tanto el lipidograma electroforético como el aspecto del suero permiten determinar si la elevación de los triglicéridos se debe al aumento de VLDL, quilomicrones o ambos.

Se necesitan al menos 2 valores sucesivos alterados del perfil lipídico para confirmar el diagnóstico de dislipemia.

Se debe esperar de 1 a 3 meses para solicitar el perfil lipídico luego de una situación de estrés como infarto agudo de miocardio (IAM), cirugía mayor, traumatismos severos, quemaduras graves, etc. Esto es debido a que el estrés agudo puede alterar los niveles del perfil lipídico, en más o en menos, no reflejando los valores que habitualmente viene presentando el paciente. En el caso de IAM, puede resultar útil la determinación si se hace dentro de las 12 horas, hasta 24hs, desde la producción del IAM.

No resulta conveniente el dosaje de colesterol y triglicéridos durante el embarazo, porque pueden encontrarse elevados fisiológicamente y no ser fiel su valor, aunque debería solicitarse el nivel de triglicéridos cuando hay antecedentes de hipertrigliceridemia, por el riesgo de una pancreatitis aguda, ante la excesiva

elevación de la concentración de estos.

Es conveniente solicitar dosaje de TSH para descartar hipotiroidismo como causa frecuente de dislipidemia secundaria.

Puede recurrirse a la fórmula de Friedewald: $\text{col LDL} = \text{col total} - (\text{col HDL} + \text{Triglicéridos}/5)$, cuando el laboratorio no determina por un método bioquímico el colesterol LDL. Esta fórmula se basa en que el colesterol plasmático total es igual a la suma del colesterol que transportan las lipoproteínas en el estado de ayuno. La VLDL transporta principalmente triglicéridos y el colesterol VLDL es la quinta parte de los triglicéridos, cuando las concentraciones de los triglicéridos no exceden los 400 mg/dL, por ello se hace $\text{triglicéridos}/5$. El resultado de esta fórmula resulta más fiel cuando más próximo a lo normal son los valores de triglicéridos y no se debe aplicar con triglicéridos mayores o iguales a 400 mg/dL.

Las dislipemias primarias, genéticas o familiares se pueden sospechar ante valores de colesterol y/o triglicéridos que superan ampliamente los niveles normales, la existencia de alteraciones en más de un familiar, la presencia de manifestaciones clínicas específicas como xantelasmas, xantomas, arco corneano y lipemia retiniana y la aparición de enfermedad cardiovascular prematura.

En la práctica, además de determinar el perfil lipídico completo, se puede considerar el dosaje de apolipoproteínas como la apo B, principal apolipoproteína de las LDL y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como las VLDL, y la apo A, principal apolipoproteína de las HDL. Además se pueden establecer relaciones entre ellas y calcular otros índices que orientan sobre el riesgo de aterosclerosis que presenta el paciente.

•Índices aterogénicos:

-Col total/col HDL: es el llamado índice de Castelli. Hasta el momento es considerado el más fiel de todos los índices aterogénicos. A mayor valor, mayor riesgo cardiovascular. Se considera elevado un valor mayor o igual a 4,5.

-Col LDL/col HDL: No debe superar los 2,5. A mayor valor, mayor riesgo cardiovascular.

-Determinación de apo B: puede resultar útil en pacientes con un perfil lipídico dentro de límites normales pero que presentan importante riesgo cardiovascular familiar, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o componentes del síndrome metabólico y en estos casos, niveles elevados de apo B se tratarían como si estuviera elevado el colesterol LDL.

-Apo A-I/Apo B: a mayor proporción de apo B y menor concentración de apo A, el paciente se encuentra con mayor riesgo cardiovascular. Este índice está propuesto como muy buen predictor de

enfermedad cardiovascular, especialmente en pacientes con valores de colesterol LDL normales. Marca riesgo un índice menor de 1.

• Lp(a): esta lipoproteína es semejante a una LDL asociada a la apolipoproteína (a). La lipoproteína (a) se considera actualmente un factor emergente de riesgo de enfermedad coronaria. La Lp(a) aparecería como un importante nexo entre dos clases aparentemente distintas de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular: la elevación de los lípidos séricos y la reducida actividad fibrinolítica. No obstante, aún no hay claridad respecto de cómo controlar sus niveles en sangre y si su descenso se acompaña de una disminución del riesgo cardiovascular. Se considera que niveles en sangre mayores de 30 mg/dL marcarían riesgo cardiovascular.

• Determinación de LDL pequeñas y densas: $\text{col LDL} / \text{Apo B de LDL} = < \text{de } 1,3$ (Patrón B). Las LDL normales o nativas corresponden al patrón A. Las LDL pequeñas y densas, con menor proporción de colesterol en comparación con las nativas, son consideradas más aterogénicas, dado que presentan mayor afinidad por los receptores *scavenger* (basureros) de los macrófagos del espacio subendotelial o células espumosas, y tienen mayor tendencia a la oxidación. No hay total acuerdo en que este índice sea realmente fiel para determinar la presencia de las LDL pequeñas y densas, lo más preciso es el método bioquímico de ultracentrifugación, que no resulta de uso accesible en la práctica cotidiana. Las LDL pequeñas y densas son características en pacientes con diabetes o con componentes del síndrome metabólico.

• Relación triglicéridos/col-HDL: cuando este índice es mayor o igual a 3,5, puede ser marcador de insulinorresistencia, característica del síndrome metabólico.

• Colesterol no HDL: Colesterol total – colesterol HDL. Representa el nivel de colesterol presente en las LDL y VLDL. Esta determinación se utiliza como objetivo terapéutico a considerar cuando los triglicéridos plasmáticos se encuentran entre 200 y 499 mg/dL.

Objetivos terapéuticos en el tratamiento del colesterol elevado

El ATP III⁴, en el año 2001 y luego en su actualización en el año 2004¹⁰, sostiene que el objetivo terapéutico principal en el tratamiento de las dislipemias es el descenso del colesterol LDL, lo que lleva a disminuir la enfermedad arterial coronaria, y establece categorías de riesgo que determinan los objetivos terapéuticos del colesterol LDL, detalladas en la tabla 1:

TABLA 1
Objetivos terapéuticos del colesterol LDL, según ATP III

Categoría de riesgo	Objetivo c-LDL (mg/dL)	Inicio de cambios terapéuticos del estilo de vida (mg/dL)	Terapia farmacológica (mg/dL)
Alto riesgo EAC, equivalentes de riesgo de EAC y riesgo a 10 años mayor de 20%	< 100 Objetivo opcional: < 70	≥100	≥100 (< 100: uso de droga opcional)
Moderadamente alto riesgo 2 o más factores de riesgo / riesgo a 10 años entre 10 y 20%	< 130	≥130	≥130 (entre 100 y 130: uso de droga opcional)
Moderado riesgo 2 o más factores de riesgo / riesgo a 10 años menor de 10%	< 130	≥130	≥160
Bajo riesgo 0 – 1 factor de riesgo	< 160	≥160	≥190 (entre 160 y 189: uso de droga opcional)

Enfermedad arterial coronaria (EAC):

Incluye IAM, IAM silente o isquemia miocárdica, angina de pecho estable e inestable y procedimientos coronarios como angioplastia o *by-pass*.

Equivalentes de riesgo de EAC:

- Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica:
 - Enfermedad arterial periférica
 - Aneurisma de aorta abdominal
 - Enfermedad arterial carotídea sintomática: TIA (ataque isquémico transitorio) y ACV (accidente cerebrovascular) de origen carotídeo; o asintomática con mayor del 50% de estenosis según angiografía o ultrasonido.
- Diabetes mellitus
- Múltiples factores de riesgo, que según la tabla de predicción de riesgo de Framingham, den un riesgo para un evento coronario agudo a 10 años, mayor del 20%.

Factores de riesgo principales a considerar para modificar los objetivos terapéuticos del colesterol LDL:

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial: (TA mayor o igual a 140/90 mmHg o uso de medicación antihipertensiva)
- Col-HDL bajo: menor de 40 mg/dL
- Historia familiar de EAC prematura (muerte súbita e IAM)
 - Familiar de 1º grado hombre: menor de 55 años
 - Familiar de 1º grado mujer: menor de 65 años
- Edad:
 - Hombre: mayor o igual a 45 años
 - Mujer: mayor o igual a 55 años

Un col-HDL mayor o igual a 60 mg/dL se considera un factor de riesgo negativo, por lo cual se resta un factor en la suma de factores de riesgo.

Determinación del riesgo

- 1) Contar el número de factores de riesgo principales.
- 2) En personas con 2 o más factores de riesgo, determinar el riesgo de un evento coronario agudo a 10 años (corto plazo) con el Score de Framingham (tablas 2 y 3).
- 3) En personas con 0 a 1 factor de riesgo, no es necesario usar el score de Framingham.

Los factores de riesgo dado por los hábitos de vida, como la obesidad, el sedentarismo, la alimentación aterogénica y otros factores de riesgo como: Lp (a), homocisteína, factores protrombóticos, proinflamatorios, glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa, microalbuminuria, etc., no son usados para establecer el objetivo de descenso del colesterol LDL, pero deberían ser considerados para su detección y tratamiento, tendiendo a lograr un descenso del riesgo de enfermedad arterial coronaria.

En los pacientes que se encuentran en la categoría de moderado riesgo y moderadamente alto riesgo se aconseja buscar la enfermedad cardiovascular subclínica, que de estar presente habría que considerarlos de alto riesgo. En la práctica se puede determinar la enfermedad cardiovascular subclínica por medio de:

- eco doppler de vasos del cuello midiendo el espesor de la arteria carótida primitiva (íntima y media), siendo patológico mayor de 0,1cm.
- índice de presión arterial tobillo/brazo considerado patológico menor de 0,9.
- medición del calcio coronario por tomografía computada.

En la categoría de alto riesgo, el objetivo opcional de colesterol LDL menor de 70 mg/dL está destinado a pacientes de muy alto riesgo, que serían aquellos con:

- Diabetes y enfermedad cardiovascular establecida.
- Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular

establecida.

- Enfermedad coronaria y factores de riesgo no controlados como la hipertensión arterial y el tabaquismo.
- IAM reciente.

Una vez establecida la categoría de riesgo, el ATP III

orienta cuando iniciar los cambios terapéuticos del estilo de vida y el tratamiento farmacológico según los valores de colesterol LDL, teniendo en cuenta que en cada caso particular el criterio médico.

TABLA 2

Estimación del riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular para hombres. Score de Framingham

1-Edad		2-Colesterol total (mg/dL)					
Edad	Puntaje	Colesterol total	Puntaje				
			Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
20 - 34	-9						
35 - 39	-4						
40 - 44	0						
45 - 49	3						
50 - 54	6	< 160	0	0	0	0	0
55 - 59	8	160 - 199	4	3	2	1	0
60 - 64	10	200 - 239	7	5	3	1	0
65 - 69	11	240 - 279	9	6	4	2	1
70 - 74	12	≥280	11	8	5	3	1
75 - 79	13						

3-Tabaco						4-Colesterol HDL	
Tabaco	Puntaje					c-HDL	Puntaje
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79		
No	0	0	0	0	0	≥60	-1
Si	8	5	3	1	1	50 - 59	0
						40 - 49	1
						< 40	2

5-Presión arterial sistólica (mmHg)			6-Puntaje total	
Presión sistólica	Sin tratamiento	Con tratamiento	Factor	Puntaje
< 120	0	0	Edad	
120 - 129	0	1	Colesterol total	
130 - 139	1	2	Tabaco	
140 - 159	1	2	Colesterol HDL	
≥ 160	2	3	Presión arterial sistólica	
			Total	

7-Riesgo a 10 años (%)				8-Categorías de riesgo	
Puntaje total	Riesgo a 10 años	Puntaje total	Riesgo a 10 años	Categoría de riesgo	Riesgo de enfermedad coronaria a 10 años
< 0	< 1	11	8	Alto	> 20%
0 - 4	1	12	10	Moderado	10 - 20%
5 - 6	2	13	12	Bajo	< 10%
7	3	14	16		
8	4	15	20		
9	5	16	25		
10	6	>16	≥ 30		

TABLA 3

Estimación del riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular para mujeres. Score de Framingham

1-Edad		2-Colesterol total (mg/dL)					
Edad	Puntaje	Puntaje					
		Colesterol total	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
20-34	-7	< 160	0	0	0	0	0
35-39	-3	160-199	4	3	2	1	1
40-44	0	200-239	8	6	4	2	1
45-49	3	240-279	11	8	5	3	2
50-54	6	≥ 280	13	10	7	4	2
55-59	8						
60-64	10						
65-69	12						
70-74	14						
75-79	16						

3-Tabaco						4-Colesterol HDL	
Tabaco	Puntaje					c-HDL	Puntaje
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79		
No	0	0	0	0	0	≥60	-1
Si	9	7	4	2	1	50-59	0
						40-49	1
						< 40	2

5-Presión arterial sistólica (mmHg)			6-Puntaje total	
Presión sistólica	Sin tratamiento	Con tratamiento	Factor	Puntaje
< 120	0	0	Edad	
120-129	1	3	Colesterol total	
130-139	2	4	Tabaco	
140-159	3	5	Colesterol HDL	
≥ 160	4	6	Presión arterial sistólica	
			Total	

7-Riesgo a 10 años (%)				8-Categorías de riesgo	
Puntaje total	Riesgo a 10 años	Puntaje total	Riesgo a 10 años	Categoría de riesgo	Riesgo de enfermedad coronaria a 10 años
< 9	< 1	19	8	Alto	> 20%
9-12	1	20	11	Moderado	10-20%
13-14	2	21	14	Bajo	< 10%
15	3	22	17		
16	4	23	22		
17	5	24	27		
18	6	≥25	≥ 30		

Más recientemente, en el año 2008, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el Colegio Americano de Cardiología¹¹ publican un consenso en el que establecen objetivos terapéuticos en pacientes con riesgo

cardiometabólico y dislipemia, que se puede considerar al momento de tratar un paciente con alteraciones del perfil lipídico. En la tabla 4 se describen dichos objetivos:

TABLA 4

Objetivos terapéuticos en pacientes con riesgo cardiometabólico y dislipemia

	c-LDL (mg/dL)	c-no HDL (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Pacientes de muy alto riesgo: 1) Enfermedad cardiovascular conocida 2) Diabetes más 1 o más factores de riesgo cardiovascular mayores	< 70	< 100	< 80
Pacientes de alto riesgo: 1) No diabetes o enfermedad cardiovascular clínicamente conocida, con 2 o más factores de riesgo cardiovascular mayores 2) Diabetes sin otros factores de riesgo cardiovascular mayores	< 100	< 130	< 90

Los factores de riesgo cardiovascular mayores son:

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial
- Historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura

Como se aprecia en este consenso, se incorpora a la apo B en el objetivo de tratamiento.

Numerosas evidencias¹² muestran que el alcanzar las cifras del colesterol LDL dentro de los objetivos detallados o próximos a ellos, puede resultar insuficiente para evitar un alto porcentaje de episodios cardiovasculares en los pacientes con un elevado riesgo cardiovascular, como es el caso de los pacientes con cardiopatía isquémica previa o con equivalentes de riesgo, como los que padecen diabetes. Es decir que permanecería un riesgo residual vascular, a pesar del control del colesterol LDL. Se considera que contribuye decisivamente a dicho riesgo residual de origen lipídico, la dislipemia aterogénica, caracterizada por la elevación de los triglicéridos, el descenso del colesterol HDL y la formación de LDL pequeñas y densas, acompañado también de un incremento del colesterol no HDL y de la apo B. Por lo tanto además del objetivo primario de bajar el colesterol LDL, se debe considerar el objetivo secundario de aumentar el colesterol HDL y descender los triglicéridos.

Objetivos terapéuticos en el tratamiento de triglicéridos elevados^{4,10}

Triglicéridos mayor o igual a 500 mg/dL:

Se deben implementar cambios terapéuticos el estilo de vida (plan de alimentación y actividad física) y fármacos para bajar los triglicéridos.

Triglicéridos entre 200 y 499 mg/dL:

En estos casos se tiene que considerar el colesterol no HDL cuyo objetivo terapéutico se encuentra 30 mg/dL por encima del valor de colesterol LDL para cada cate-

goría de riesgo según el ATP III. En estos casos se indican cambios terapéuticos del estilo de vida y después de alcanzar el objetivo del colesterol LDL, considerar la farmacoterapia si el objetivo del colesterol no HDL no se alcanzó:

- Intensificar la terapia con fármacos que bajan el col LDL o
- Agregar fármacos para disminuir los triglicéridos.

Triglicéridos mayor o igual a 150 y menor a 200 mg/dL:

Se debería alcanzar los objetivos de colesterol LDL, implementar cambios terapéuticos del estilo de vida, intensificar el manejo del peso corporal y aumentar la actividad física.

Tratamiento de col HDL bajo (< 40 mg/dL)^{4,10}

En pacientes con colesterol HDL bajo primero se deben alcanzar los objetivos del c-LDL y en el caso de tener triglicéridos entre 200 y 499 mg/dL, se deben alcanzar los objetivos del c-no HDL, intensificando los cambios terapéuticos del estilo de vida. En el caso de pacientes con triglicéridos menores de 200 mg/dL y enfermedad arterial coronaria o equivalentes de riesgo se debe considerar el agregado de fármacos que eleven el colesterol HDL y bajen los triglicéridos. Cambios terapéuticos del estilo de vida

Plan de alimentación^{4,8}

En pacientes con hipercolesterolemia se indica la dieta que se describe en el ATP III4 designada como dieta de los cambios terapéuticos del estilo de vida, que se corresponde con la dieta Paso 2 del ATP I¹³ y II¹⁴.

La dieta Paso 1 del ATP I y II, estaría indicada en la población general, con el objetivo de prevención.

TABLA 5

Fórmula sintética del plan de alimentación para hipercolesterolemia

	Dieta Paso 1	Dieta Paso 2
• Valor calórico total	Para alcanzar y mantener el peso deseable	
• Lípidos	30% del VCT	
- ácidos grasos saturados	10% del VCT	7% del VCT
- ácidos grasos monoinsaturados	10% del VCT	13% del VCT
- ácidos grasos poliinsaturados	Hasta el 10% del VCT	
- colesterol	300 mg/día	< 200 mg/día
• Glúcidos	50 - 60 % del VCT	
• Proteínas	10 - 20% del VCT	

La dieta de los cambios terapéuticos del estilo de vida del ATP III establece un aporte de grasa entre el 25 y 35% del valor calórico total y el porcentaje de monoinsaturados asciende hasta un 20% del valor calórico total.

Se considera que el descenso del colesterol LDL que se puede lograr con una dieta paso 2 oscila entre el 15 y 20%, pero estos valores pueden ser mayores o menores, variando la respuesta de persona a persona.

En los pacientes con sobrepeso u obesidad, si no se logra alcanzar un peso normal o deseable (IMC entre 18,5 y 24,9), se intentará reducir y mantener un descenso de peso del 5 al 10% del peso inicial.¹⁵

Respecto de los hidratos de carbono, deben predominar los complejos asociados a fibras. Las proteínas se aportan en una proporción de 1 g/kg de peso teórico (entre 10 y 20% del valor calórico total). Se deben seleccionar de manera que el 50% sean de alto valor biológico, con mínima asociación con grasas saturadas y preferentemente unidas a fibras.

En cuanto a las grasas, el objetivo constituye disminuir el aporte de grasas saturadas y grasas trans que son las más responsables en el aumento del colesterol total y colesterol LDL. Los ácidos grasos trans son el factor dietario que más incrementa el c-LDL, reduce el c-HDL y aumenta la relación colesterol total/c-HDL. La proporción de grasas trans debería ser menor del 1% del valor calórico total. Los ácidos grasos poliinsaturados no deben superar el 10% del valor calórico total, dado que su exceso favorece la peroxidación lipídica y el descenso del colesterol HDL, con lo cual aumentaría el riesgo cardiovascular. Debe haber una relación de omega 6/omega 3 de aproximadamente 4 o 5 a 1 y hasta un máximo de 10 a 1. Los ácidos grasos monoinsaturados deben constituir el mayor aporte de grasas, dado que contribuyen al descenso del colesterol LDL, sin disminuir los niveles del colesterol HDL y tienen efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular. El colesterol de la dieta debe ser menor de 200 mg/día, en pacientes con dislipemia y menor de 300 mg/día para la población general. Se sabe que a mayor consumo de colesterol, mayor concentración plasmática

de colesterol y mayor riesgo de EAC. No obstante, el colesterol de la dieta es menos potente regulador de la concentración del colesterol plasmático que los ácidos grasos. El colesterol alimentario aumenta el colesterol total y el colesterol LDL menos que las grasas saturadas. Además, la mayor proporción de colesterol a nivel de la luz intestinal proviene del colesterol que el hígado sintetiza y envía a la bilis.

Se recomienda consumir entre 20 y 30 g de fibra por día, como mínimo 15 g, predominantemente soluble. Se puede utilizar un aporte de fibra extra en forma de salvado de avena y otros cereales e indicar esteroles vegetales como los fitoesteroles, los cuales se encuentran incorporados industrialmente a productos lácteos como la leche o el yogur, además de su fuente natural vegetal. Se recomienda una ingesta de 2 gramos/día. En cuanto a las vitaminas, se recomienda consumir alimentos con alto contenido de vitamina C y vitamina E, por sus acciones antioxidantes. También se recomienda el consumo de alimentos que contengan ácido fólico y vitaminas B6 y B12 por su acción en el metabolismo de la homocisteína. No se recomienda la suplementación medicamentosa de las mencionadas vitaminas, por falta de evidencia científica acerca de beneficios extras por dicha acción.

En cuanto al alcohol, se aconseja moderar el consumo. Se acepta para el hombre hasta 30g/día y para la mujer hasta 15 g/día. Esto equivale hasta 2 medidas para el hombre y 1 medida para la mujer. La medida de alcohol se considera aproximadamente: vino 140 g, cerveza 340 g y whisky 40 g.

El consumo de sodio se debe reducir a menos de 2,4 g/día (6g de ClNa) con el objeto de prevenir la hipertensión arterial.

Para prescribir un plan de alimentación en pacientes con triglicéridos aumentados, hay tener en cuenta si están presentes los quilomicrones para adecuar la dieta.

Aumento de triglicéridos sin quilomicrones:

- Valor calórico para controlar el peso corporal.
- Seleccionar hidratos de carbonos, disminuyendo el consumo de mono y disacáridos.

- Aumentar el consumo de ácidos grasos omega 3.
- Evitar el consumo de alcohol.

Aumento de triglicéridos con quilomicrones:

- Dieta conteniendo 0 a 30 gramos de grasa por día o hasta 15% del valor calórico total.
- Uso de ácidos grasos de cadena mediana, que no requieren de la formación de quilomicrones luego de su absorción a nivel intestinal. Se puede utilizar fórmulas comerciales como TECEEME, KAS 1000 y LK.
- Evitar el consumo de alcohol.

Plan de actividad física⁸

La práctica regular de actividad física produce efectos favorables no solo sobre las alteraciones lipídicas, sino también sobre otros factores de riesgo aterogénico clásicos como la hipertensión arterial, diabetes, obesidad, trastornos hemorreológicos, etc.

El ejercicio actúa sobre las enzimas que intervienen en el metabolismo lipídico, aumentando la actividad de la lipoproteínlipasa (LPL), lecitinacolesterolaciltransferasa (LCAT) y lipasa hepática (LH) y fundamentalmente disminuye la actividad de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP). La acción sobre el perfil lipídico se nota principalmente por la disminución de los triglicéridos, que puede alcanzar hasta un 30%, cuando se combina con un plan de alimentación y el aumento del colesterol HDL, hasta aproximadamente un 18%. También disminuye el colesterol total hasta un 10%, sobre todo a expensas del colesterol VLDL. Aunque el ejercicio no ha demostrado producir una reducción consistente de los niveles de c-LDL, sí produce cambios en las partículas de LDL, tornándolas más grandes y menos densas y por lo tanto menos aterogénicas. El grado de mejoría de la dislipemia está relacionado con la cantidad de actividad física aeróbica y también con los ejercicios que aumentan la masa muscular, ya que contribuyen a mejorar el perfil lipídico a través de un mayor gasto metabólico basal, con consumo de grasas. Es importante tener presente que para obtener los beneficios del ejercicio, el hábito debe ser mantenido en el tiempo.

Se recomienda realizar al menos 30 minutos diarios de actividad física, continua o intermitente, todos los días de la semana posibles. La actividad física debe combinar ejercicios aeróbicos como caminatas, bicicleta, natación, etc, y de resistencia muscular y flexibilidad.

Cesación del consumo de tabaco⁸

El consumo de tabaco afecta el perfil lipídico y modifica la categoría de riesgo. Se debe prevenir el inicio del consumo de tabaco en todas las personas y buscar la cesación absoluta en los que aún fuman. También hay que intentar evitar el tabaquismo pasivo.

Farmacoterapia

Existen en el mercado distintos grupos o familias de fármacos para el tratamiento de las dislipemias y con diferentes mecanismos de acción. Se debe considerar que el uso de fármacos dependerá de la categoría de riesgo en la que se encuentre el paciente y de los niveles iniciales del colesterol LDL y triglicéridos. Se podrán utilizar luego de implementar el tratamiento no farmacológico, cuando con éste no se hayan alcanzado los objetivos terapéuticos o simultáneamente, desde el comienzo, en el caso de pacientes de alto riesgo o con valores muy elevados de colesterol y triglicéridos, según la tabla de objetivos terapéuticos.^{4,10} Se debe tener en cuenta que los fármacos no reemplazan al tratamiento no farmacológico, sino que éste debe mantenerse y que, una vez comenzado el tratamiento con fármacos, en general, es de por vida.

Fármacos específicos para el tratamiento de las dislipemias

Estatinas^{4,7,8}

Mecanismo de acción:

- Inhiben la HMG CoA reductasa con lo cual disminuye la síntesis de colesterol endógeno.
- Estimulan la síntesis y expresión de los receptores de LDL hepáticos, lo que aumenta la depuración plasmática de IDL, VLDL y LDL.
- Disminuyen la salida desde el hígado a la circulación de lipoproteínas ricas en apo B.
- Efectos pleitróficos. Son independientes de las acciones sobre el perfil lipídico y estarían dados por la disminución de metabolitos intermedios hacia la síntesis de colesterol, denominados isoprenoides, lo que lleva a una disminución de la isoprenilación de factores de regulación intracelulares que genera efectos, entre otros, como: mejoría de la disfunción endotelial, estabilización de la placa de ateroma, disminución de la inflamación, disminución de la oxidación de lipoproteínas, mejoría de la función plaquetaria y reducción de la viscosidad sanguínea, lo cual contribuye a disminuir la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Estos efectos son dosis dependientes.

Acciones sobre los lípidos:

Reducen el colesterol LDL de manera dependiente de las dosis (Tabla 6), aumentan el colesterol HDL entre un 5 y 10% y descienden los triglicéridos un 15 a 45%. Cada duplicación de la dosis estándar promueve una disminución adicional del colesterol LDL de aproximadamente el 6%.

TABLA 6
Reducción del colesterol LDL con estatinas. Modificado de Grundy y col.¹⁰

Fármaco	Dosis estándar (mg/día)	Reducción del colesterol LDL (%)
Atorvastatina	10	40
Lovastatina	40	30
Pravastatina	40	35
Simvastatina	20 – 40	35 – 40
Fluvastatina	40 – 80	25 – 35
Rosuvastatina	5 – 10	40 – 45

Farmacocinética

TABLA 7
Características farmacocinéticas de las estatinas

Droga	Absorción oral (%)	Unión a proteínas (%)	Vida media (horas)	Metabolismo principal	Eliminación (%)	Solubilidad	Dosis máxima aprobada (mg/día)
Atorvastatina	> 90	98	15	CYP3A4	Biliar 95 Renal 2	Lipofílica	80
Fluvastatina	> 90	98	0,5 – 3,1	CYP2C9	Biliar 90 Renal 5	Lipofílica	40 80 XL
Lovastatina	> 90	95	3	CYP3A4	Biliar 83 Renal 10	Lipofílica	80
Pravastatina	35	50	1,3 – 2,7	Conjugación	Biliar 70 Renal 20	Hidrofílica	40
Rosuvastatina	20	90	19	CYP2C9	Biliar 90 Renal 5	Hidrofílica	40
Simvastatina	85	95	2	CYP3A4	Biliar 60 Renal 13	Lipofílica	80

Las estatinas se administran por lo general en la noche, por la mayor actividad de la HMG CoA reductasa, según el ritmo circadiano.

Efectos adversos

Los más frecuentes son los gastrointestinales, así como manifestaciones del sistema nervioso central como trastornos del sueño, cefaleas y fatigabilidad. Hay dos efectos adversos importantes, aunque no frecuentes:

-Hepatotoxicidad: se manifiesta por el aumento de las transaminasas. El aumento de TGO y TGP ocurre en el 0,5 al 2% de los pacientes y es dosis dependiente. Cuando se elevan por arriba de 3 veces el valor máximo normal se debe discontinuar el tratamiento. Las elevaciones de transaminasas suelen normalizarse con la suspensión de la estatina y aun con la continuidad del tratamiento. Si una estatina ha sido discontinuada por aumento de las transaminasas, una vez normalizadas, la elevación no vuelve a ocurrir o lo hace raramente, ya sea volviendo a indicarla o eligiendo otra estatina. Muchos autores sostienen que las estatinas no conducen a una hepatotoxicidad clínicamente significativa, por lo tanto no se justificaría hacer monitoreo tan estricto de transaminasas. La progresión a falla hepática es extremadamente rara. No hay evidencia que las estatinas sean peligrosas en

pacientes con hígado graso por obesidad o síndrome metabólico.

-Miototoxicidad: pueden causar miositis con o sin dolor muscular o debilidad y más raramente rabdomiólisis. La incidencia de miopatías con estatinas es 0,1%. Se recomienda discontinuar el tratamiento cuando la creatinquinasa (CPK) se eleva más de 10 veces por encima del límite superior normal en ausencia de síntomas musculares y por encima de 5 veces cuando hay dolor. Otros autores recomiendan discontinuar el tratamiento cuando se elevan por encima de 3 veces el valor máximo normal, independientemente de los síntomas. Se debe recomendar al paciente que antes de la determinación de la CPK evite factores que puedan alterar los resultados, como ejercicio intenso o inyecciones intramusculares, al menos durante 2 días previos al estudio de laboratorio. El riesgo de miototoxicidad puede aumentar si se combina estatinas con fármacos que interfieren con el metabolismo de las estatinas: calcioantagonistas, ciclosporina, eritromicina, estrógenos conjugados, warfarina, midazolam, amiodarona, losartan, cisapride, omeprazol, lansoprazol; macrólidos: claritromicina, eritromicina (salvo azitromicina); antifúngicos: itraconazol, ketoconazol (salvo fluconazol); inhibidores de proteasas: nelfinavir, ritonavir, saquinavir (salvo indinavir); antidepresivos: fluoxetina, sertralina (salvo paroxetina); gemfibrozil, ácido nicotínico, cimetidina, ticlopidina, etc. El

riesgo de miopatías aumenta también en la insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, infecciones graves, edad avanzada y con el aumento de la dosis de las estatinas.¹⁶

Resulta conveniente en la práctica diaria dosar TGO, TGP y CPK

- Antes de iniciar el tratamiento.
- A las 6 y 12 semanas de iniciado el tratamiento o al aumentar la dosis.
- Ante la sospecha de un efecto adverso.
- Luego periódicamente cada 3 a 6 meses

Si el caso lo requiere, al normalizarse los valores de dichas enzimas, puede volver a implementarse el tratamiento, en lo posible eligiendo otra estatina.

La seguridad de las estatinas en el embarazo y la lactancia no está demostrada por lo que se aconseja no administrar o discontinuar en estas situaciones.

Beneficios

Los beneficios de la reducción en los niveles de colesterol LDL dada por las estatinas son universales en cuanto a sexo y edad, independientemente de la estatina utilizada. Las estatinas cuentan con estudios que han demostrado una reducción significativa del riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria, resultando la rosuvastatina la más potente y eficaz para alcanzar los objetivos terapéuticos del colesterol LDL,^{17,18} siendo capaz también de producir regresión de las placas de ateroma.¹⁹

Evidencia que avala el uso de las estatinas⁷

Retraso o regresión de aterosclerosis:

- REVERSAL: es posible que las placas de ateromas no progresen con reducciones del colesterol LDL por debajo de 80 mg/dL (atorvastatina 80 mg vs pravastatina 40mg).
- ASTEROID: se puede conseguir la regresión de las placas de ateroma con reducciones del colesterol LDL por debajo de 65 mg/dL (rosuvastatina 40 mg).

Prevención de eventos cardiovasculares en el largo plazo:

- Las estatinas demostraron beneficio en pacientes con enfermedad coronaria (prevención secundaria) y:
 - Niveles elevados de colesterol: 4S (simvastatina 40 mg).
 - Niveles moderadamente elevados de colesterol: LIPID (pravastatina 40 mg).
 - Niveles habituales de colesterol: CARE (pravastatina 40 mg).
 - Suma de factores de riesgo cardiovascular: ASCOT (atorvastatina 10 mg).
 - Diabetes: HPS (simvastatina 40 mg).

- Sexo femenino: HPS (simvastatina 40 mg).
- Edad avanzada: PROSPER (pravastatina 40 mg).
- Las estatinas demostraron beneficio en pacientes sin enfermedad coronaria (prevención primaria) y:
 - Niveles elevados de colesterol: WOSCOPS (pravastatina 40 mg).
 - Niveles habituales de colesterol: AFCAPS/TexCAPS (lovastatina 40 mg).
 - Niveles normales de colesterol y proteína C reactiva elevada: JUPITER (Rosuvastatina 20 mg)
 - Diabetes: CARDS (atorvastatina 10 mg).

Prevención de eventos cardiovasculares en el post-evento agudo:

- MIRACL: disminución significativa en el riesgo de isquemia recurrente con dosis alta de atorvastatina (80 mg) durante los 4 primeros meses postinfarto.
- PROVE-IT: disminución significativa de eventos recurrentes durante 2 años de tratamiento con estatinas (atorvastatina 80 mg vs pravastatina 40 mg), llevando el colesterol LDL a 62 mg/dL.

Prevención de eventos cerebrovasculares:

- Reducción significativa del riesgo de eventos cerebrovasculares a corto plazo: MIRACL y a largo plazo: LIPID y CARE.

Eficacia global de las estatinas

El metaanálisis CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*)²⁰ publicado en el 2005 consideró 14 estudios más relevantes con estatinas concluyendo que por cada 38 mg/dL que se reduce el colesterol LDL con estatinas, se disminuye el riesgo de:

- Morir en 12%
- Morir de infarto en 18%
- Infartarse en 23%
- Requerir una revascularización coronaria en 24%

Los beneficios aparecen desde el primer año de tratamiento y son mayores en los años siguientes. Los beneficios son independientes del perfil lipídico inicial e iguales para pacientes de ambos sexos, con o sin diabetes, con o sin hipertensión arterial, menores o mayores de 65 años. A mayor riesgo cardiovascular, las estatinas producen un mayor beneficio.

Fibratos^{4,7,8}

•Mecanismo de acción

Son agonistas de los receptores PPAR alfa (peroxisome proliferator activated receptor). A través de estos receptores nucleares que se expresan en distintos tejidos y órganos, entre ellos el hígado, generan efectos como:

- Activación de los genes de la LPL: con lo cual se aumenta la degradación de lipoproteínas ricas en tri-

glicéridos.

- Inhibición del gen de apo CIII, lo que genera un aumento de la actividad de la LPL.
- Estimulación de la β oxidación, que disminuye la producción de VLDL.
- Activación de la producción de apo AI y AII, con lo cual aumenta el colesterol HDL.

•Acciones sobre los lípidos

Fundamentalmente disminuyen los niveles de triglicéridos hasta un 50%. Resultan menos eficaces que las estatinas para disminuir el colesterol LDL y por otro lado, si los niveles de triglicéridos de VLDL son elevados, la degradación de esta lipoproteína que provocan los fibratos, puede derivar en un incremento momentáneo de las LDL, originadas a partir del metabolismo de las VLDL. Este hecho se ha visto cuando los valores de triglicéridos superan los 500 mg/dL. Con hipertrigliceridemias menores, generalmente generan una disminución del colesterol LDL del 5 al 20%. El colesterol HDL puede aumentar entre un 10 y 20% con el empleo de fibratos.

•Farmacocinética

Existen fibratos que no están disponibles en la Argentina, como el etofibrato y clinofibrato, y otros que han caído en desuso como el clofibrato.

•Efectos adversos

Pueden producir anorexia, náuseas, vómitos, constipación o diarrea. Aumentan el índice litogénico de la bilis, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar cálculos biliares. Pueden ser hepatotóxicos y miotóxicos. Su administración conjunta con estatinas incrementa el riesgo de miositis y rabdomiólisis, en especial con el gemfibrozil, por lo que no se aconseja utilizar este fibrato cuando es necesaria la combinación de estatinas y fibratos. Otros efectos adversos poco frecuentes incluyen alopecia, impotencia y anemia. Pueden

tener interacciones medicamentosas como con las sulfonilureas y con anticoagulantes orales. No está probada su seguridad en el embarazo.

•Beneficios

Pese a que hay estudios que demuestran disminución del riesgo cardiovascular con el uso de fibratos como el *Helsinki Herat Study* (gemfibrozil), VA-HIT (gemfibrozil), BIP (bezafibrato), un reciente metaanálisis determinó que el uso prolongado de fibratos sólo reduce el riesgo de infarto no fatal, no mostrando beneficios sobre otros eventos cardiovasculares.²¹

Resinas de intercambio iónico^{4,7,8}

En nuestro país está solo disponible la colestiramina.

•Mecanismo de acción

Actúan a nivel intestinal, uniéndose a las sales biliares, impidiendo la circulación enterohepática de éstas. Así, se hace necesario reconstituir el pool de sales biliares, lo cual reduce el contenido de colesterol en el hepatocito. Esta disminución del colesterol estimula la síntesis de los receptores de LDL, con incremento de su depuración plasmática.

•Acciones sobre los lípidos

Reducen los niveles de colesterol LDL entre 15 y 30%, dependiendo de la dosis. Pueden aumentar el colesterol HDL un 3 a 5%. Sobre los triglicéridos no actúan o, en algunos casos, se producen elevaciones de los mismos, por lo cual está contraindicado su uso en forma relativa con triglicéridos mayor de 200 mg/dL y absoluta con mayor de 400 mg/dL.

•Farmacocinética

La dosis mínima eficaz es de 8 gramos (2 sobres) y la dosis máxima de 16 gramos (4 sobres) por día. Se administra preferentemente una vez al día, 1 hora antes de la comida principal, disuelta en agua o jugos.

TABLA 8

Características farmacocinéticas de los fibratos.

Droga	Absorción oral	Unión a proteínas (%)	Vida media (horas)	Eliminación	Dosis diaria (mg)
Fenofibrato	Buena con alimentos, reducida en ayunas	99	20	Transformación en ácido fenofibrato; conjugación	200
Gemfibrozil	Buena	98	1,5	Glucuronización	600 a 1200
Bezafibrato	Buena	95	2	Glucuronización; 50% sin modificación por orina	400
Ciprofibrato	Buena	>90	38 - 86	Glucuronización parcial; el resto, sin modificación	100 a 200
Ácido fenofibrato	Buena	99	20	Glucuronización	45 a 135

•Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales como estreñimiento, distensión, malestar abdominal, flatulencia, esteatorrea, etc., los cuales contribuyen a una baja adherencia al tratamiento.

Pueden dificultar la absorción de diversos fármacos como digoxina, hormona tiroidea, tiazidas, furosemina, esteroides, antiinflamatorios, betabloqueantes, folatos, vitaminas liposolubles, anticoagulantes orales, otros hipolipemiantes, etc. Por ello se recomienda la administración de cualquier otro fármaco una hora antes o cuatro horas después de la toma de una resina. La colestiramina puede administrarse en niños y embarazadas, aunque existen reparos en el primer trimestre.

Ácido nicotínico (niacina)^{4,7,8}

•Mecanismo de acción

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción del ácido nicotínico para explicar los efectos sobre el perfil lipídico. El más aceptado es que inhibe la síntesis hepática de VLDL. Otros mecanismos en discusión son: disminución de la salida de ácidos grasos libres del tejido adiposo, inhibición de la esterificación de ácidos grasos en el hígado, disminución de la formación de LDL a partir de las VLDL, aumento de la formación de HDL3 y HDL2 (contribuye a esto el menor nivel de triglicéridos plasmáticos y menor intercambio de lípidos entre VLDL y HDL) y aumento de la eliminación de colesterol hacia la bilis.

•Acciones sobre el perfil lipídico

Reduce los niveles del colesterol LDL hasta un 25%, incrementa el colesterol HDL hasta un 35%, disminuye los triglicéridos entre un 20 y 40%. También reduce los niveles de Lp(a), de apo B y genera cambios favorables en el patrón de LDL, con menor formación de LDL pequeñas y densas.

•Farmacocinética

Existe la niacina de liberación inmediata, que se absorbe rápidamente, se metaboliza en el hígado, tiene una vida media de 45 minutos y que ha caído en desuso y están las nuevas formulaciones de liberación programada, siendo el ácido nicotínico de liberación prolongada o extendida, la única aprobada por la FDA. El ácido nicotínico de liberación prolongada se administra una vez al día, por la noche en una dosis inicial de 500 mg, progresando mensualmente de a 500 mg hasta 2000 mg/día o hasta la dosis que alcance el objetivo terapéutico.

•Efectos adversos

Vasodilatación cutánea (*flushing*), especialmente en

cara y tronco, por liberación de prostaglandinas. Este efecto disminuye con el uso del ácido nicotínico de liberación prolongada, tomándolo por la noche, con una comida baja en grasas, evitando tomar alcohol y con la administración de aspirina, aproximadamente una hora antes y con las nuevas formulaciones que asocian la niacina a Laropiprant, que es un antagonista selectivo de la prostaglandina D2. Puede generar también distensión abdominal, dispepsia, aumento de la secreción ácida gástrica, hepatotoxicidad con elevación de transaminasas, reducción de la sensibilidad a la insulina y arritmias. Puede potenciar el efecto miotóxico y hepatotóxico de otros fármacos como estatinas y fibratos. Las formulaciones de liberación programada se han administrado a diabéticos con seguridad.

Ezetimibe^{4,7,8}

•Mecanismo de acción

Actúa a nivel de las vellosidades intestinales, inhibiendo la proteína intestinal transportadora del colesterol (NPL1C1), localizada en la membrana de las células epiteliales del intestino delgado, con lo cual disminuye en más del 50% la absorción intestinal del colesterol, tanto del proveniente de la dieta como del liberado por el hígado hacia la bilis. No afecta la absorción de triglicéridos ni de vitaminas liposolubles.

•Acciones sobre el perfil lipídico

Reduce el colesterol LDL hasta el 18%, utilizado como monoterapia. Puede aumentar el colesterol HDL de 1,6 a 3,5 % y disminuir los triglicéridos un 6%. Resulta útil como monoterapia en pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos del colesterol LDL con los cambios terapéuticos del estilo de vida y no toleran las estatinas. Es el fármaco de primera elección en la sitosterolemia primaria, enfermedad genética caracterizada por la hiperabsorción y excreción reducida de los esteroides vegetales como sitosterol y campesterol, acumulándose en sangre y tejidos, produciendo aterosclerosis prematura y eventos cardiovasculares tempranos.

•Farmacocinética

Se absorbe a nivel intestinal y se conjuga con ácido glucurónico. Tiene circulación enterohepática y su vida media es de 22 hs. Se elimina principalmente por vía biliar (70%). Se administra una sola vez al día, en cualquier momento del día, antes, durante o después de las comidas, en la dosis única de 10 mg.

•Efectos adversos

Es un fármaco seguro y bien tolerado, no obstante se

han descrito asociaciones con cefalea, mialgia, artralgia, dolor abdominal, diarrea, síndrome gripal y aumento de CPK y transaminasas.

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3

•Mecanismo de acción

Tienen múltiples mecanismos para reducir los eventos cardiovasculares, incluyendo los efectos sobre los lípidos séricos, el estado de inflamación, la función endotelial, la placa vulnerable, la trombosis y efectos antiarrítmicos. Al igual que los fibratos, tienen la capacidad de unirse a los receptores nucleares PPAR, generando un descenso significativo de los triglicéridos.

•Acciones sobre el perfil lipídico

Su principal impacto se produce sobre los triglicéridos, siendo dosis dependiente. Puede lograrse reducciones de los triglicéridos entre un 5 y 30%. En general se debe considerar que no modifican considerablemente el colesterol LDL ni el colesterol HDL.

•Farmacocinética

Las presentaciones farmacológicas son ácidos grasos omega 3 derivados de pescados o del cereal chí. La dosis recomendada es de 2 a 4 gramos/día. No son de primera elección en ninguna dislipemia, pero pueden emplearse en hipertrigliceridemias cuando está contraindicado el uso de fibratos y/o estatinas o

como un adyuvante para alcanzar los objetivos terapéuticos de los triglicéridos.

•Efectos adversos

Los más comunes son los síntomas digestivos, dispepsias, flatulencias y eructos con olor a pescado.

Combinación de fármacos ^{7,8}

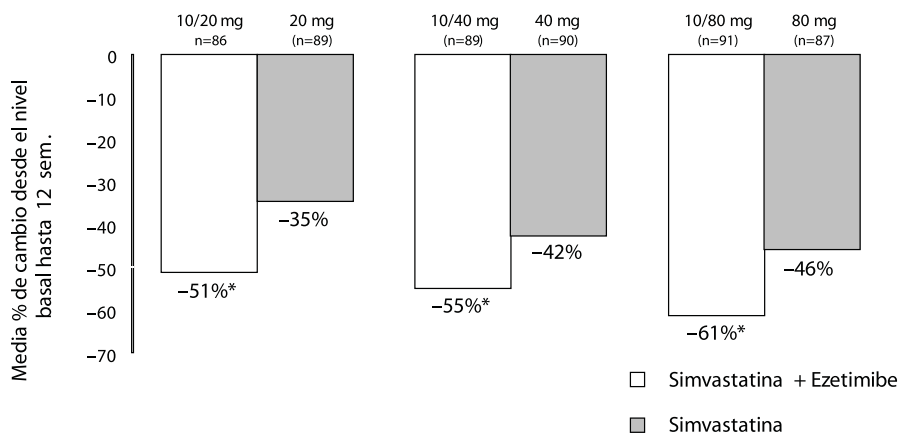
Los fármacos hipolipemiantes detallados anteriormente no solo se utilizan como tratamiento monoterápico, sino que además se pueden utilizar combinaciones de ellos. A continuación se describen las más indicadas.

•Estatinas y ezetimibe

El ezetimibe puede tener una eficacia limitada cuando se emplea en monoterapia, pero al combinarse con estatinas se ejerce una inhibición dual (inhibición de la absorción y síntesis del colesterol), obteniéndose un beneficio significativo. La combinación de la dosis más baja de estatinas con ezetimibe produce reducciones de c-LDL similares a las alcanzadas con estatinas solas a dosis máximas. Además, se ha observado que la reducción del colesterol LDL es mucho mayor, cuanto más eficaz es la estatina empleada junto con el ezetimibe.

El ezetimibe brinda una reducción adicional del colesterol LDL de 15 a 20% respecto de la monoterapia con estatina. En el siguiente gráfico se muestra como ejemplo la combinación de simvastatina más

TABLA 8
Características farmacocinéticas de los fibratos.



*p<0,001 vs. la dosis correspondiente de simvastatina

Adaptado de Goldberg AC y col. Mayo Clin Proc; 79: 620 -629. 2004

También hay estudios que muestran un efecto adicional sobre las estatinas solas para aumentar el colesterol HDL y disminuir los triglicéridos.

Se ha demostrado, además, que con esta combinación aumenta el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico del colesterol LDL. No obstante, la FDA en un reciente informe preliminar manifiesta que aún no hay estudios que demuestren la utilidad del ezetimibe para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y tampoco la de su combinación con estatinas. Está en marcha el estudio IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) para establecer si el tratamiento con ezetimibe combinado con simvastatina comparado con simvastatina sola reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares.

•Estatinas y fibratos

Esta combinación está indicada en pacientes con dislipidemia mixta, con alto riesgo cardiovascular y que no logran cumplir los objetivos terapéuticos del colesterol LDL, triglicéridos y colesterol HDL con el uso de una estatina o un fibrato como monoterapia. Con esta combinación se pueden obtener reducciones del colesterol LDL de hasta un 60%, descenso de triglicéridos entre un 30 y 60% e incrementos en el colesterol HDL entre un 20 y 30%. Esta combinación puede incrementar el riesgo de miopatía y hepatotoxicidad por lo cual se deben tomar precauciones como no combinar con gemfibrozil y elegir preferentemente fenofibrato, emplear dosis bajas de ambos medicamentos, indicar los fibratos por la mañana y las estatinas por la noche, hacer una valoración inicial y más frecuente de la función renal, hepática y medición de CPK, informar al paciente sobre los síntomas de mioptía y la necesidad de discontinuar la terapia si experimenta incremento en la severidad de los síntomas.

•Otras combinaciones

Están también aceptadas las combinaciones de ezetimibe con fenofibrato en pacientes con dislipidemia combinada, estatinas o fibratos con ácido nicotínico en pacientes con dislipidemia combinada o colesterol HDL bajo y estatinas con colestiramina, en pacientes que no alcanzan el objetivo terapéutico del colesterol LDL con estatinas solas.

Otros fármacos con efectos favorables sobre el perfil lipídico

Existen en el mercado fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes y la obesidad que generan modificaciones beneficiosas sobre el perfil lipídico:

Metformina: puede bajar los triglicéridos y el colesterol LDL y aumentar el colesterol HDL.

Tiazolidinedionas (pioglitazona): pueden aumentar moderadamente el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL, sin cambiar la relación colesterol total/col HDL o colLDL/colHDL. También pueden disminuir los triglicéridos.

Orlistat: contribuye al descenso del colesterol total, colesterol LDL, relación col LDL/col HDL y triglicéridos y aumento del colesterol HDL, tanto en pacientes con y sin dislipemia.

Consideraciones especiales^{4,8,10,12}

Dislipemia y síndrome metabólico

La dislipemia es una de las alteraciones que componen el síndrome metabólico (SM) y se caracteriza por la tríada lipídica o dislipemia aterogénica, que se asocia directamente con un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria prematura. Si bien el colesterol LDL no forma parte de ninguna definición de SM, niveles elevados de colesterol LDL, mayores de 130 mg/dL, se presentan en alrededor del 60% de los pacientes con dicho síndrome y el ATP III enfatizó que el control del colesterol LDL es el objetivo primario de la terapia en la reducción de lípidos. Para alcanzar los objetivos terapéuticos (colesterol total menor de 200 mg/dL, col LDL menor de 100 mg/dL o menor de 70 mg/dL en el muy alto riesgo, colesterol HDL mayor de 40 mg/dL en el hombre y 50 mg/dL en la mujer y triglicéridos menor de 150 mg/dL) se debe comenzar con la indicación del plan de alimentación y actividad física. Si no se alcanzan los objetivos, iniciar tratamiento con estatinas y si así tampoco se alcanzan los objetivos, iniciar tratamiento combinado. Si persiste elevado el colesterol LDL, combinar estatina con ezetimibe, si se encuentra bajo el colesterol HDL, se podrá asociar ácido nicotínico o fibratos y si persisten altos los triglicéridos se le podrá asociar a la estatina, fibratos o ácido nicotínico o ácidos grasos omega 3.

Dislipemia en diabetes

El tratamiento se basa en modificación del estilo de vida apuntando a reducir el consumo de grasas saturadas, grasas trans y colesterol, pérdida de peso e incremento de la actividad física.

Las estatinas deben ser indicadas independientemente de los valores lipídicos basales en diabéticos:

- Con enfermedad cardiovascular conocida.
- Sin enfermedad cardiovascular conocida pero con más de 40 años de edad y 1 o más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

En pacientes con menor riesgo que los anteriores, por ejemplo sin enfermedad cardiovascular conocida y menos de 40 años de edad, se debe considerar el tratamiento con estatinas sumado al cambio del estilo de

vida, si el colesterol LDL permanece mayor de 100 mg/dL o en aquellos con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

En pacientes con diabetes y sin enfermedad cardiovascular conocida, el objetivo principal es un colesterol LDL menor de 100 mg/dL. En pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, el objetivo es un colesterol LDL menor de 70 mg/dL. Si no se logran estos objetivos, al menos lograr un descenso del colesterol LDL de aproximadamente 40% desde el valor inicial.

Es deseable también alcanzar triglicéridos menores de 150 mg/dL y colesterol HDL mayor de 40 mg/dL en hombres y mayor de 50 mg/dL en mujeres.

El tratamiento combinado utilizando estatinas y otros hipolipemiantes puede considerarse para alcanzar los objetivos terapéuticos, pero aún no se ha evaluado en estudios de magnitud los resultados sobre la enfermedad cardiovascular y la seguridad.

Dislipemias en gerontes: hombres de 65 o más años y mujeres de 75 o más años.

- La mayoría de los nuevos eventos de la EAC y la mayoría de las muertes por EAC ocurren en personas de 65 y más años.
- Puede resultar útil realizar pruebas no invasivas para confirmar aterosclerosis subclínica avanzada que confirme el alto riesgo coronario.
- La prevención secundaria en ancianos se debe realizar igual que en personas de mediana edad.

• Para la prevención primaria es fundamental indicar los cambios terapéuticos del estilo de vida. Puede considerarse el uso de fármacos para disminuir el colesterol LDL, cuando están en alto riesgo por la presencia de múltiples factores de riesgo o por enfermedad aterosclerótica subclínica avanzada.

• En las personas ancianas, al igual que en las otras edades, no se pretende la regresión de la placas de ateromas, sino su estabilización para evitar el evento cardiovascular agudo.

Dislipemias en adultos jóvenes: hombres de 20 a 35 años y mujeres de 20 a 45 años.

• En esta edad la EAC es poco frecuente, salvo en hipercolesterolemia familiar, tabaquismo severo y diabetes mellitus.

• Un colesterol plasmático alto en adultos jóvenes predice un mayor porcentaje de EAC prematura en la mediana edad.

• Si el colesterol LDL es ≥ 130 mg/dL se deben indicar cambios terapéuticos del estilo de vida.

• Los hombres jóvenes que fuman y tienen colesterol LDL entre 160 y 189 mg/dL, pueden ser candidatos a fármacos que bajan el colesterol LDL.

• Si un joven tiene un colesterol LDL ≥ 190 mg/dL se debe considerar el uso de fármacos.

• Los jóvenes que presentan formas severas de hipercolesterolemia pueden necesitar una terapia combinada de fármacos que bajan el colesterol LDL.

TABLA 9:

Algoritmo de tratamiento según el Consenso Argentino de evaluación, diagnóstico y tratamiento de los factores lipídicos que modifican el riesgo cardiovascular. Año 2006.

Hipercolesterolemia

Luego de establecido el diagnóstico:

Visita 1:

Recomendaciones sobre el cambio del estilo de vida: plan alimentario, actividad física, suspender el tabaquismo. En esta visita, en pacientes de riesgo alto y muy alto con colesterol LDL mayor de 100 mg/dL así como al momento del alta de un evento coronario agudo, se puede indicar fármacos como estatinas.

Visita 2: luego de 6 semanas

Si no se alcanzó el objetivo de colesterol LDL, refuerzo de las recomendaciones del cambio de estilo de vida. Aumentar el consumo de fibras. Agregar esteroides vegetales.

Visita 3: luego de 6 semanas

Si se ha alcanzado el objetivo del colesterol LDL, se reevaluará al paciente cada 4 a 6 meses. Si no se ha alcanzado el objetivo, considerar la administración de fármacos. Primera elección estatinas. Otras opciones: colestiramina, ezetimibe o ácido nicotínico.

Visita 4: luego de 6 semanas

Si no se ha alcanzado el objetivo del colesterol LDL, enfatizar sobre los cambios del estilo de vida y reajustar la dosis del medicamento.

Visita 5: luego de 6 semanas

Si se ha alcanzado el objetivo, reevaluar cada 4 meses hasta alcanzar el primer año y luego cada 6 meses. Si el obje-

tivo no se ha alcanzado, cambiar la estatina y/o adicionar otros fármacos (ezetimibe, colestiramina o ácido nicotínico) o considerar la derivación del paciente a servicios especializados.

Hipertrigliceridemia e hiperlipemias mixtas

Visita 1:

Recomendación del cambio del estilo de vida: plan alimentario con bajo contenido de azúcares refinados, bajo consumo de alcohol, incremento de la actividad física, descenso del peso y suspensión del tabaco. En trigliceridemia mayor de 500 mg/dL considerar el empleo de fibratos.

Visita 2: luego de 6 semanas

Si no se han alcanzado los objetivos de los triglicéridos y del colesterol no HDL, se deben reforzar las recomendaciones de cambio del estilo de vida.

Visita 3: luego de 6 semanas

Si se han alcanzado los objetivos se reevaluará al paciente cada 4 a 6 meses. Si no se han alcanzado los objetivos, considerar la administración de fármacos. Iniciar tratamiento con fibratos, ácido nicotínico o estatinas. Una estatina puede ser preferible cuando la hipercolesterolemia sea el principal componente de la dislipemia mixta y los niveles de triglicéridos no superen los 500 mg/dL.

Visita 4: luego de 6 semanas

Si no se han alcanzado los objetivos, enfatizar sobre los cambios del estilo de vida y reajustar dosis de medicamentos.

Visita 5: luego de 6 semanas

Si se han alcanzado los objetivos reevaluar cada 4 meses hasta el año y luego cada 6 meses. Si los objetivos no se han alcanzado se deben agregar otros fármacos o considerar la derivación del paciente a servicios especializados.

Bibliografía

- 1- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP y col. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 46:649-654, 1980.
- 2- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary Herat disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 256: 2823-2828, 1986.
- 3- Lipid Research Clinics Program. The Lipids Research Clinics coronary primry prevention trial results, II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 251: 365-374, 1984.
- 4- Third Report of the Nacional Colesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation.* 106: 3143-3421, 2002.
- 5- Gotto A, Pownall H. Manual of Lipid Disorders, edited by Lippincott Williams&Wilkins. Baltimore, second edition, p. 225-245, 1999.
- 6- Esper RJ, Mazzei JA, Brusco OJ y col. Biblioteca de Medicina. Semiología, patología y clínica. Editado por El Ateneo, Buenos Aires, p. 154-175, 1993.
- 7- Mendivil Anaya CO, Sierra Ariza ID y col. Hacia el manejo práctico de las dislipidemias, editado por TC Impresores, Bogotá, 2da edición, 2007.
- 8- Consenso del Consejo de Aterosclerosis y Trombosis "Prof. Pedro Cossio". Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los factores lipídicos que modifican el riesgo cardiovascular. *Revista Argentina de Cardiología.* 74: S1: 1-13, 2006
- 9- McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F y col. Is There a Simple Way to Identify Insulin-Resistant Individuals at Increased Risk of Cardiovascular Disease? *Am J Cardiol.* 96:399-404, 2005
- 10- Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN y col. Implications of Recent Clinical Trials for the Nacional Colesterol Education Program. Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 110:227-239, 2004.
- 11- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD y col. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk: Consensus Conference Report From the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardio;* 51: 1512-1524, 2008
- 12- Nuñez-Cortés JM, Botet Montoya JP, Pintó Sala X. Riesgo residual de origen lipídico. Estrategias para el tratamiento del riesgo residual por dislipidemia aterogénica. *Clin*

Invest Arterioscl; 23: 230-239, 2011

- 13- Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Intern Med. 148: 36-69, 1988.
- 14- Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 269: 3015-3023. 1993.
- 15- Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. Am J Clin Nutr. 75: 191-212, 2002.
- 16- Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med. 116: 408-416, 2004.
- 17- Jones PH, Davidson MH, Stein EA y col, for the STELLAR Study Group. Comparasion of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatina across doses (STELLAR trial). Am J Cardiol. 92: 152-160, 2003.
- 18- Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE y col, for the STELLAR Study Group. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 95: 360-366, 2005.
- 19- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, col, for the ASTEROID investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regresion of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA. 295: 1556-1565, 2006.
- 20- Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials statins. Cholesterol Treatment Trialists (CCT) collaborators. The Lancet. 366: 1267-1278, 2005
- 21- Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A y col. The role of fibrates in tre prevention of cardiovascular disease –a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. Am Heart J. 154: 943-953, 2007