

Guía Clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la

# DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

en Atención Primaria



Con el aval científico de:



En colaboración con:





**Coordinadores de la Guía:**

Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés (SEA)  
Dr. Ángel Díaz Rodríguez (SEMERGEN)  
Dr. Mariano Blasco Valle (semFYC)  
Dr. Fernando Pérez Escanilla (SEMG)

**Con la colaboración de:**

Dr. Adalberto Serrano Cumplido (SEA)  
Dr. Luis Alberto Rodríguez Arroyo (SEMERGEN)  
Dr. Fernando Lago Deibe (semFYC)  
Dra. Teresa Mantilla Morato (semFYC)  
Dr. Alejandro Marín Ibáñez (SEMG)

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

## **1. La Dislipemia Aterogénica en el contexto de las Dislipemias**

## **2. ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica y cómo se diagnostica?**

- 2.1. ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica?
- 2.2. ¿Cuáles son sus componentes?
- 2.3. ¿Por qué se produce?
- 2.4. Detección y diagnóstico de laboratorio
  - 2.4.1. Detección de la dislipemia aterogénica
  - 2.4.2. Diagnóstico de laboratorio
  - 2.4.3. ¿Qué parámetros lipídicos usar en la práctica clínica?

## **3. Dislipemia Aterogénica y Riesgo Cardiovascular**

- 3.1. Dislipemia Aterogénica y Enfermedad Cardiovascular
- 3.2. Dislipemia Aterogénica y Riesgo Residual para macroangiopatía
- 3.3. Dislipemia Aterogénica y Riesgo Residual para microangiopatía

## **4. Tratamiento: Modificación del estilo de vida**

- 4.1. Introducción
- 4.2. Evitar el sedentarismo: ejercicio físico
- 4.3. Evitar el sobrepeso
- 4.4. Evitar el tabaquismo
- 4.5. Dieta sana

## **5. Abordaje farmacológico general del paciente con dislipemia.**

- 5.1. Introducción
- 5.2. Tratamiento farmacológico específico del paciente con Dislipemia Aterogénica

## **6. Seguimiento de los pacientes con Dislipemia Aterogénica**

- 6.1. Criterios de seguimiento en Atención Primaria
- 6.2. Cumplimiento y adherencia al tratamiento
- 6.3. Inercia clínica
- 6.4. Criterios de derivación de la Dislipemia Aterogénica

## **7. Recomendaciones para el manejo de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria**

## **8. Bibliografía**

# 1 La Dislipemia Aterogénica en el contexto de las Dislipemias

La importancia de las dislipemias viene dada por ser una causa fundamental en las muertes debidas a enfermedades del aparato circulatorio, que son a su vez la primera causa de mortalidad en los países desarrollados. En España, durante el año 2012, supusieron el 31% de la mortalidad total, seguido por los tumores con el 28%. En un estudio del año 2004, esa cifra superaba el 38 % en todas las Comunidades Autónomas, lo que hace suponer el enorme esfuerzo realizado en cada una de ellas con los Planes Integrales de Salud, en los que la asistencia en Atención Primaria es protagonista. En la Figura 1 se observa la evolución de la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón, y en la Figura 2, dichos datos se agrupan por Comunidades Autónomas.

El fin último del control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) es evitar los eventos cardiovasculares (principalmente síndromes coronarios e ICTUS que son los causantes de la mayoría de los fallecimientos). Para conseguir ese fin se hace necesario evitar la aterosclerosis como causa intermedia en la enfermedad cardiovascular.

En consecuencia todo paciente con FRCV por encima de los valores normales debe recibir consejos para modificar su estilo de vida que deben incluir necesariamente la reducción de peso y la realización sistemática de ejercicio físico. Si algún factor de riesgo supera el umbral de riesgo y entra en el rango de franca enfermedad (hipertensión, dislipemia, diabetes, etc), además del cambio en el estilo de vida, hay que establecer el tratamiento farmacológico.

En el estudio ENRICA, se ha constatado que aproximadamente un 50 % de la población general tiene hipercolesterolemia, si consideramos cifras de colesterol superiores a 200 mg/dL. También, aproximadamente el 45% tienen cifras de cLDL superiores a 130 mg/dL; el 23% y el 12% de hombres y mujeres, respectivamente, tienen hipertrigliceridemia, con triglicéridos por encima de 150 mg/dL; y -finalmente- el 25% de los hombres y el 26% de las mujeres tienen cHDL bajo. En dicho estudio se demuestra que de los pacientes con cLDL elevado, solo el 53% conocen el trastorno, y el 44% de estos se encuentran en tratamiento. De aquellos que son tratados, sólo el 55% se encuentran controlados. En consecuencia, y de forma resumida, solo un 13% de todos los hipercolesterolémicos se encuentra controlado. Por tanto, es preciso afirmar que las dislipemias en España son un proceso infradiagnosticado, infratratado e infracontrolado. Esto es particularmente llamativo en la población con un riesgo cardiovascular elevado o con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, son frecuentes los estudios que ponen de manifiesto cómo en los pacientes ya tratados con estatinas (incluso aquellos que han alcanzado el objetivo en cLDL) se pueden encontrar alteradas otras fracciones lipídicas, por lo que la prevalencia de dislipemias mixtas puede llegar a ser muy elevada, cerca del 40 %, contribuyendo -así- al incremento del riesgo cardiovascular. La presencia de aumento de triglicéridos junto a aumento de cLDL incrementa el riesgo en un 58%, mientras que en la combinación de un aumento de triglicéridos con un descenso de cHDL el incremento de riesgo es del 36%. En población

diabética, el incremento de riesgo atribuible a la dislipemia aterogénica (triglicéridos y HDL alterados) alcanza el 71%. Este es el motivo por el que, en los últimos años, se ha insistido en que, en determinadas circunstancias (pacientes con alto/muy alto riesgo, diabetes, síndrome metabólico, obesidad,...) se deben incluir los triglicéridos y el cHDL como objetivos terapéuticos secundarios, lo que puede acarrear intensificar o cambiar nuestra actitud terapéutica para emplear fármacos más específicos o combinar fármacos hasta conseguir tales objetivos.

En el estudio DYSIS internacional, cuyo objetivo es conocer la dislipemia existente de forma residual en pacientes tratados con estatinas, y -por tanto- susceptibles de intervención terapéutica adicional, se ha constatado que cerca del 50% de los pacientes no tenían controladas las cifras de cLDL, triglicéridos y/o cHDL a pesar del tratamiento con estatinas. En los pacientes diabéticos del estudio DYSIS, en los que la dislipemia aterogénica es especialmente prevalente, un 50 % tienen triglicéridos fuera de objetivos, y un 20 % tiene el cHDL bajo. Los datos españoles procedentes del estudio DYSIS, tanto para la población de alto riesgo como para la diabética se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Estudio DYSIS-España. Porcentaje de pacientes tratados con estatinas con riesgo lipídico residual

	Pacientes de alto riesgo	Pacientes diabéticos
Aumento cLDL	61,4 %	59,2 %
Aumento triglicéridos	37,8 %	43,6 %
Descenso cHDL	25,3 %	36,4 %
Algún factor lipídico residual	78,9 %	80,5 %

De los datos anteriores se desprende que la dislipemia aterogénica es una dislipemia frecuente en la población general aunque se encuentre tratada con estatinas, y muy especialmente en los pacientes diabéticos. Sin embargo, sólo alrededor del 50 % de los pacientes diabéticos presentan un control óptimo de los diferentes factores de riesgo, en su conjunto; y no se alcanzan objetivos de triglicéridos en el 44%, ni de cHDL en el 36% de los diabéticos. En consecuencia, y a pesar del notable aumento de la proporción de pacientes diabéticos que vienen siendo tratados con hipolipemiantes (especialmente con estatinas) tal y como ha demostrado el estudio NHANES, la elevada prevalencia de la Dislipemia Aterogénica obliga a recomendar un esfuerzo adicional en su detección y en su tratamiento con intervenciones adecuadas, tanto en el estilo de vida como en la administración de fármacos.

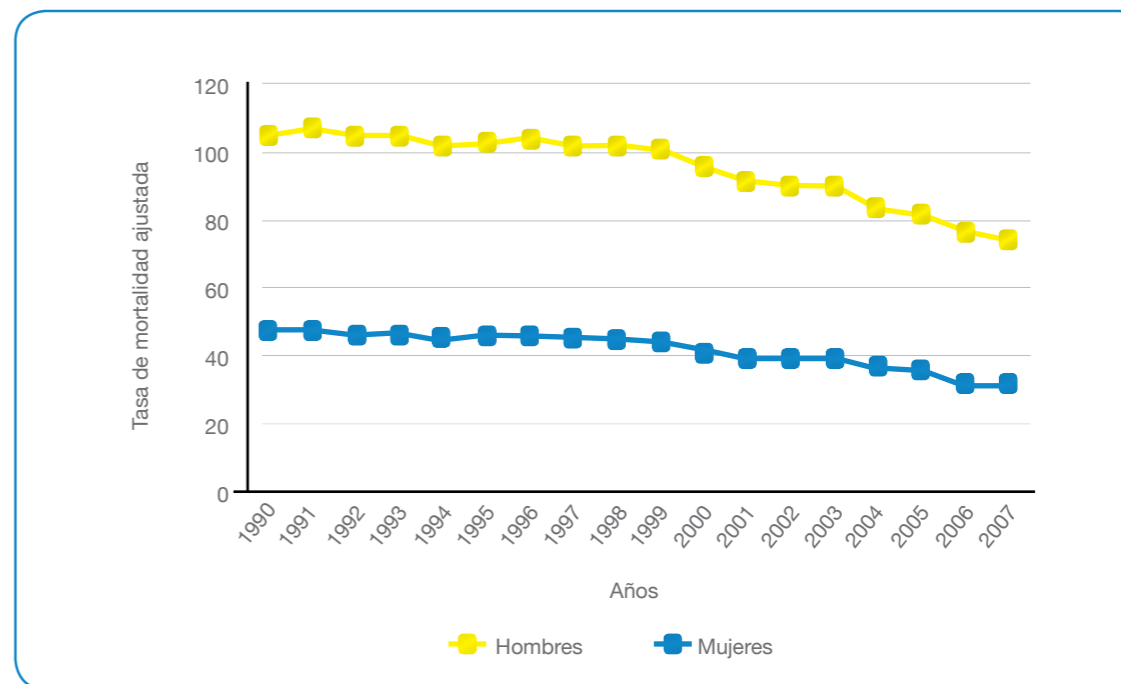
## 1 La Dislipemia Aterogénica en el contexto de las Dislipemias

A raíz de los datos del estudio EURIKA, conocemos que el 30 % del riesgo cardiovascular en una población puede ser atribuible a la falta de control de los cuatro principales factores de riesgo (hipertensión, hiperlipemia, tabaquismo, diabetes), lo que equivale a un exceso de riesgo de muerte cardiovascular a 10 años del 3,12 %). Adicionalmente, y una vez realizado un tratamiento estándar sobre tales factores de riesgo, la falta de control o el mantenimiento de factores adicionales, significa mantener un riesgo vascular residual que puede llegar a ser del 75 % del riesgo inicial. En el caso de la dislipemia aterogénica, **la intervención sobre la hipercolesterolemia no evita este riesgo residual de origen vascular dependiente de la dislipemia asociada a la hipertrigliceridemia y/o al síndrome de HDL bajo.**

En consecuencia, es incuestionable que el grado de control de la dislipemia es todavía insuficiente en nuestro medio. En este hecho pueden incidir distintos factores que motivan o condicionan una práctica clínica no acorde con algunas intervenciones terapéuticas que pudieran estar indicadas. La prescripción de estatinas, aún con grandes lagunas, se ha generalizado; pero **el abordaje de las dislipemias no ligadas a cLDL, como es el caso de la Dislipemia Aterogénica (caracterizado por hipertrigliceridemia y/o cHDL bajo con partículas LDL pequeñas y densas), dista mucho de alcanzar una situación medianamente satisfactoria.**

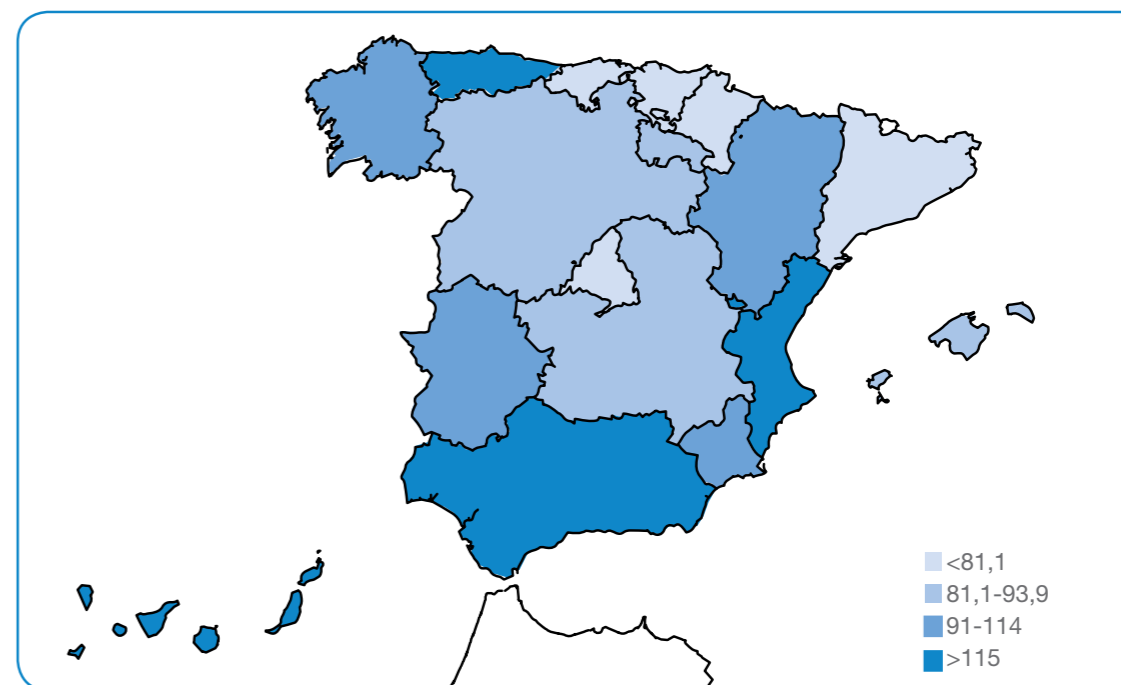
La actitud y participación del médico es fundamental para superar este problema, por lo que **estamos obligados a proponer iniciativas que permitan mejorar la situación actual**, y ese es el fin último de la presente Guía.

Figura 1: Evolución de la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón.



Fuente: Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010

Figura 2: Índice de mortalidad por enfermedad isquémica por CCAAs.



### Resumen

- Las dislipemias son procesos infradiagnosticados, infratratados e infracontrolados.
- La dislipemia aterogénica se caracteriza por el aumento de triglicéridos, el descenso del cHDL, eventualmente niveles moderados de cLDL y un fenotipo de partículas de LDL pequeñas y densas, especialmente aterogénico, con un aumento de partículas remanentes y de apo B.
- La dislipemia aterogénica es una dislipemia muy prevalente en los pacientes con alto/muy alto riesgo, en los diabéticos tipo 2, con síndrome metabólico u obesidad visceral. Estos pacientes, a pesar de que la mayoría se encuentran en tratamiento con hipocolesterolemiantes, mantienen un riesgo cardiovascular residual asociado al aumento de triglicéridos o al descenso de cHDL.
- La dislipemia aterogénica es un elemento distintivo del riesgo residual vascular de origen lipídico no asociada a cambios en cLDL.
- El enfoque global terapéutico debe considerar el control de los niveles de triglicéridos y de cHDL, y no sólo de cLDL.

# 2 ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica y cómo se diagnostica?

## 2.1 ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica?

La dislipemia aterogénica (DA) es una alteración lipídica y lipoproteica asociada a un riesgo cardiovascular elevado y caracterizada por la asociación de colesterol HDL (cHDL) bajo, triglicéridos elevados (TG) y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas (“fenotipo lipoproteico aterogénico”), con o sin incremento moderado de cLDL. Este riesgo cardiovascular está presente incluso en individuos con cLDL “normal”. Esta dislipemia se suele acompañar de un incremento del colesterol no-HDL (lipoproteínas con ApoB) y en consecuencia de un aumento de ApoB.

Se han utilizado otras denominaciones para esta alteración lipídica como “la triada lipídica”, “el fenotipo lipoproteico B”, la “cintura hipertrigliceridémica”, “la hiperapobeta-lipoproteinemia” y “el fenotipo lipídico aterogénico”, pero la dislipemia aterogénica es el término más frecuentemente usado en la actualidad y el que utilizan las principales guías terapéuticas de la hipercolesterolemia.

La DA es especialmente prevalente en pacientes con antecedentes de episodios cardiovasculares y representa la principal causa de riesgo residual elevado tras la consecución de objetivos de cLDL con estatinas. Se asocia de forma característica a la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico y la hiperlipemia familiar combinada, situaciones todas ellas muy ligadas con la resistencia periférica a la insulina. Adicionalmente, el creciente aumento en la prevalencia de estas patologías es una amenaza para la lucha en la prevención por la enfermedad cardiovascular.

## 2.2 ¿Cuáles son sus componentes?

Las evidencias clínicas indican que esta alteración es muy aterogénica, de forma independiente y adicional al cLDL, como consecuencia de la acción individual y sinérgica de sus 3 componentes principales. Los bajos valores de cHDL o la alteración funcional de las partículas HDL condicionan una disminución de sus funciones antiaterogénicas. De los triglicéridos, se comportan fundamentalmente como aterógenos los vehiculizados en las partículas remanentes. Las LDL pequeñas y densas penetran más fácilmente en la pared vascular, además de contener más colesterol y ser muy susceptibles a la oxidación. Otras alteraciones lipídicas de la dislipemia aterogénica se exponen en la tabla 1.

### Descenso del cHDL

El cHDL bajo es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular (ECV), existiendo una relación inversa entre el riesgo de ECV y el cHDL. Existe riesgo cardiovascular

(RCV) elevado cuando los niveles de cHDL son menores de 40 mg/dl en el varón y menores de 46 mg/dl en la mujer. En cambio el RCV disminuye si existen niveles de cHDL > 60 mg/dl en ambos sexos. Además, existe una relación inversa entre los niveles de TG y los niveles de cHDL.

Se ha sugerido que los pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de cHDL tienen un riesgo de cardiopatía isquémica similar al de los pacientes con concentraciones elevadas de cLDL, y el nivel bajo de cHDL incrementa el RCV independientemente del nivel de cLDL e incluso cuando el cLDL está en niveles objetivos para la presencia de ECV establecida. Un metaanálisis demostró que por cada incremento de 1 mg/dl en los niveles de cHDL se producía un descenso del RCV de un 2% en los varones y de un 3% en las mujeres. Datos más recientes han puesto de manifiesto que un incremento de 10 mg/dl del cHDL se asocian a un 14% de reducción del riesgo coronario. Las concentraciones del cHDL pueden ser también el reflejo de otras lipoproteínas aterogénicas, como las VLDL.

Aunque los mecanismos por los que el cHDL proporciona protección contra el desarrollo de aterosclerosis no están bien definidos y se continúan debatiendo, el transporte reverso del colesterol (capacidad de las HDL para transportar el colesterol desde los tejidos periféricos

Tabla 1. Alteraciones lipídicas asociadas a la dislipemia aterogénica

Principales
• Hipertrigliceridemia
• Colesterol HDL bajo
• Predominio de partículas LDL pequeñas y densas (patrón B de LDL)
Otras
• Aumento de colesterol no-HDL
• Aumento de apolipoproteína B
• Descenso de apolipoproteína A1
• Aumento de apolipoproteína C3
• Aumento del cociente apolipoproteína B/colesterol total
• Aumento de remanentes de triglicéridos
• Aumento de la actividad CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol)
• Aumento de la actividad LH (lipasa hepática)
• Descenso de la actividad LpL (lipoprotein lipasa)

Modificado de Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:2265-72.

## 2 ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica y cómo se diagnostica?

hasta el hígado para su excreción) **se considera crucial en la prevención de la aterosclerosis y uno de los mecanismos en los que radican las propiedades antiaterogénicas de las HDL.** En los últimos años se han descrito nuevos mecanismos antiaterogénicos de las HDL (tabla 2). Dos de estos mecanismos, estrechamente relacionados, son la capacidad de las HDL para prevenir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su actividad antiinflamatoria. Todas estas propiedades de las HDL las ejercen las *apolipoproteínas (ApoA-I)* y *enzimas asociadas*.

**Tabla 2: Principales funciones antiaterogénicas de las HDL**

• Transporte reverso del colesterol.
• Regulación del metabolismo de la glucosa.
• Antiinflamatoria.
• Antioxidante: inhiben la oxidación de LDL.
• Antiapoptótica.
• Reparación endotelial.
• Vasodilatadora.
• Antitrombótica.
• Antiproteásica.
• Antiinfecciosa

### Aumento de Triglicéridos

**La elevación de los TG plasmáticos está asociada a un aumento en la morbimortalidad cardiovascular por lo que se le considera un factor de riesgo cardiovascular independiente,** debiendo matizar, que no es lo mismo que afirmar que se trata de una asociación causal, porque la hipertrigliceridemia suele estar asociada a alteraciones cualitativas de las LDL, especialmente cuando son pequeñas y densas y a la disminución del cHDL o a estados de resistencia a la insulina, como sucede en pacientes con cintura hipertrigliceridémica (hipertrigliceridemia con un perímetro de cintura elevado por exceso de adiposidad intraabdominal).

Aunque existen estudios que ponen de manifiesto que las alteraciones del metabolismo de los TG están causalmente implicadas en la enfermedad cardíaca coronaria y que la hipertrigliceridemia severa se asocia con un aumento sustancial de la mortalidad por enfermedad cardiovascular, incluso en ausencia de diabetes. Estos no han permitido evaluar directamente si los TG, por sí mismos, causan enfermedad cardíaca coronaria.

**La hipertrigliceridemia postprandial se ha postulado como un nuevo factor de riesgo cardiovascular con un mayor poder predictivo de riesgo vascular que los triglicéridos en ayunas (tabla 3).**

**Tabla 3. Principales mecanismos aterogénicos de los triglicéridos**

• Contribuye al depósito lipídico en la íntima arterial
• Las moléculas más pequeñas de lipoproteínas ricas en TG son captadas por los macrófagos
• Hiperlipemia postprandial como factor de riesgo
• Asociación a factores lipídicos: descenso HDL y elevación LDL pequeñas y densas
• Disfunción endotelial
• Estímulo de citoquinas y moléculas proinflamatorias
• Aumento de la actividad monocitaria
• Secreción factor tisular en endotelio y monocitos
• Generación de trombina
• Elevación de factores de coagulación (fibrinógeno, FVII, FXII)
• Deterioro de la fibrinólisis por aumento de PAI-1

La información procedente de estudios prospectivos pone de manifiesto que el papel de **los TG como factor de riesgo para identificar sujetos con un perfil cardiometabólico deteriorado, un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y/o una diabetes tipo 2, es dependiente de la concentración de cHDL, de tal forma que la asociación de triglicéridos elevados y cHDL bajo tiene una acción sinérgica en relación con el riesgo cardiovascular.**

### Aumento de LDL pequeñas y densas

Las partículas LDL son muy heterogéneas en tamaño, densidad y contenido lipídico, y su distribución no guarda relación con la concentración de colesterol total o la de colesterol LDL. Sin embargo, **el tamaño de las LDL está íntimamente relacionado con la concentración de partículas VLDL y de triglicéridos totales.** De este modo, **la mayor parte de los sujetos con niveles de TG superiores a 200 mg/dl, tienen un patrón B de LDL** (Figura 1). En estudios posteriores, se descubrió que este defecto era reversible. En algunos estudios, la reducción de los niveles de TG bien por debajo de 140 mg/dl, parece revertir el tamaño de partícula de LDL de tamaño pequeño del fenotipo B a partícula de tamaño grande propio del fenotipo A. Este defecto se asoció a una resistencia a la eliminación de glucosa estimulada por insulina en tejidos periféricos en pacientes hipertrigliceridémicos.

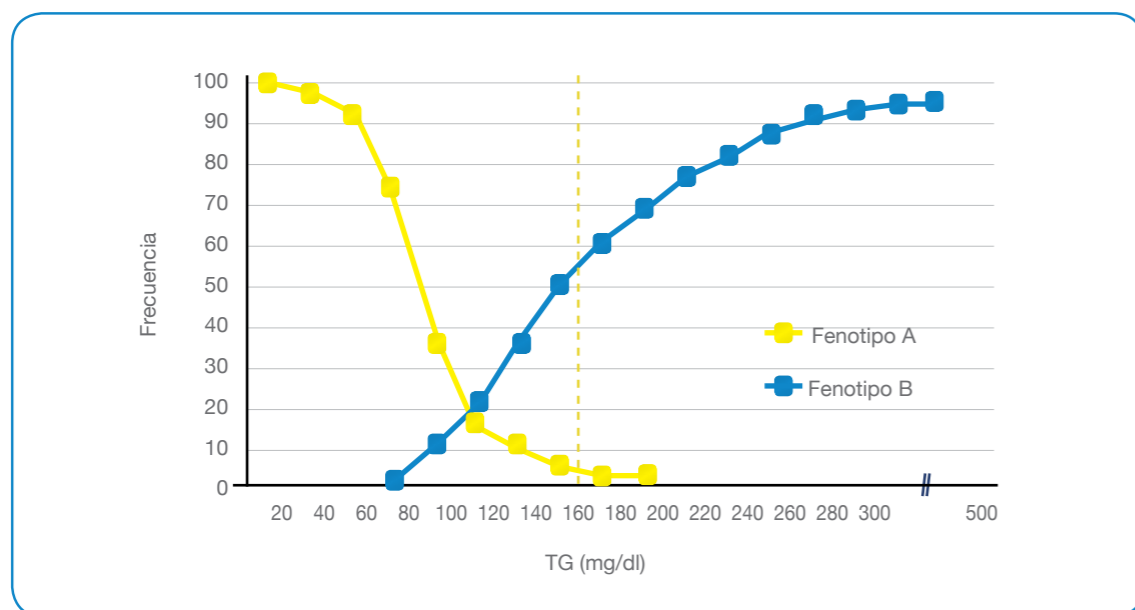
Los mecanismos aterogénicos de las partículas LDL pequeñas y densas se resumen en la tabla 4. Este tipo de partícula LDL atraviesa al espacio subendotelial y permanece más tiempo en él que las LDL grandes, posiblemente por su menor tamaño y porque de forma primaria o de forma asociada al descenso funcional de las HDL, la disfunción endotelial favorece el aumento de permeabilidad de estas LDL pequeñas. Una vez en el interior de la pared arterial tienen



## 2 ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica y cómo se diagnostica?

mayor afinidad por los proteoglicanos vasculares, lo que favorece su agregación, oxidación y captación por los macrófagos y el desarrollo de células espumosas.

Figura 1: Triglicéridos y tamaño de las partículas LDL



Modificado de Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. Atheroscler Suppl. 2002; 3:47-51.

Tabla 4. Mecanismos aterogénicos de las partículas LDL pequeñas y densas

- Aumento de su periodo de residencia en el espacio subendotelial.
- Mayor fijación a los proteoglicanos arteriales.
- Mayor susceptibilidad a la agregación subendotelial.
- Mayor susceptibilidad a la oxidación.
- Menor afinidad por el receptor LDL.
- Mayor afinidad por los receptores "barrendero" de los macrófagos vasculares.

Múltiples estudios han demostrado una asociación entre la presencia de dislipemia aterogénica y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, si esta asociación se debe a la presencia de LDL pequeñas y densas, al descenso en la concentración de colesterol HDL, a la resistencia periférica a la insulina o bien a otros factores asociados no está totalmente establecido.

### 2.3 ¿Por qué se produce?

En su patogenia destaca el papel de la hipertrigliceridemia por aumento de la síntesis hepática de TG y la disminución de su catabolismo periférico, que también explican otras alteraciones lipoproteicas asociadas, como la disminución de colesterol no HDL y apolipoproteínas B-100, y el aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes, remanentes de partículas ricas en TG y lipemia postprandial.

En la mayor parte de los casos el exceso de grasa intraabdominal produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres (AGL) procedentes de los adipocitos resistentes a la insulina. El aporte excesivo de AGL hacia el hígado induce una sobreproducción de partículas lipoproteicas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos lo que explica la hipertrigliceridemia de estos sujetos, que aumenta la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). **Recientemente, se ha puesto de manifiesto que dietas ricas en fructosa, por lo general ligadas al consumo excesivo de bebidas azucaradas, inducen a un trastorno metabólico semejante.**

En presencia de hipertrigliceridemia, la transferencia de lípidos inducida por la CETP se realiza entre las partículas VLDL grandes y las HDL. Las partículas HDL ricas en triglicéridos son sustrato tanto para la lipoproteína lipasa periférica como para la lipasa hepática que hidroliza sus triglicéridos. La partícula resultante es una partícula HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol que justifica las concentraciones bajas de colesterol HDL de estos sujetos.

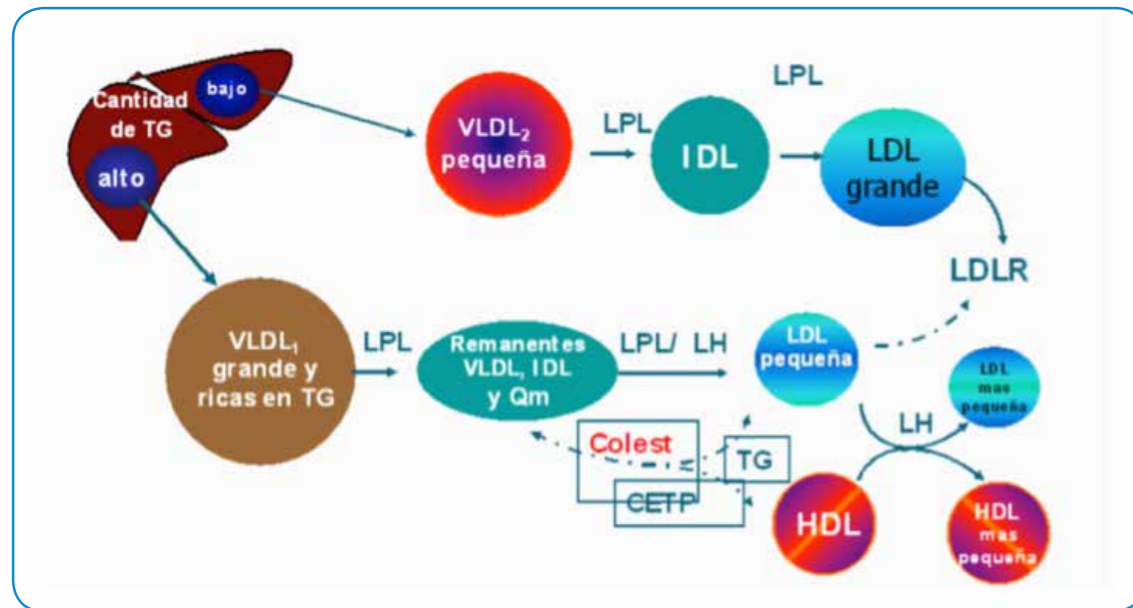
**La sobreproducción hepática de partículas VLDL y el enriquecimiento en triglicéridos de las mismas explica no sólo la hipertrigliceridemia, sino dos fenómenos asociados a la dislipemia aterogénica de extraordinaria importancia clínica: el aumento en la concentración de ApoB y el aumento de partículas LDL pequeñas y densas.**

Los diversos tipos de LDL son también el resultado del catabolismo de diferentes tipos de VLDL sintetizadas en el hígado. Cuando las partículas VLDL son relativamente pobres en triglicéridos (VLDL 2) se solapan con las partículas de densidad intermedia y se transforman en LDL grandes con gran afinidad por el receptor LDL y por tanto con vida media plasmática corta. Sin embargo, en presencia de resistencia periférica a la insulina, las partículas sintetizadas por el hígado son ricas en triglicéridos (VLDL 1), tienden a enriquecerse en apo CIII, por lo que su metabolismo periférico y su afinidad por el receptor LDL disminuye dando lugar con mayor facilidad a las LDL pequeñas y densas (figura 2).

La trascendencia clínica de la Dislipemia Aterogénica reside en su aparición de forma muy frecuente en los sujetos con enfermedad cardiovascular prematura afectando al 50% de estos sujetos. **Los dos fenómenos de la dislipemia aterogénica más relacionados con el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular son la presencia de LDL pequeñas y densas, y de partículas HDL bajas en colesterol (HDL pequeñas y parcialmente disfuncionales).**

## 2 ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica y cómo se diagnostica?

Figura 2: Patogenia de la dislipemia aterogénica



Modificado de Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. Atheroscler Suppl. 2002; 3:47-51.

### 2.4 Detección y diagnóstico de laboratorio

Una de las actividades más habituales en las consultas, por la prevalencia de la entidad, es la detección, el diagnóstico y la evaluación clínica de un paciente con dislipemia. Por ello, debemos actuar con una adecuada utilización de los elementos diagnósticos que nos permita identificar y clasificar la dislipemia aterogénica de forma correcta y precisa para su posterior tratamiento.

#### 2.4.1 Detección de la dislipemia aterogénica

No existe recomendación de cribado universal de la dislipemia en general, ni de la Dislipemia Aterogénica en particular, **aconsejándose una detección oportunista de casos en aquellas situaciones en las que la Dislipemia Aterogénica tenga una expresión fenotípica más frecuente** (tabla 5).

Tabla 5: Expresión fenotípica de la dislipemia aterogénica

• ECV (cardiopatía coronaria) precoz.
• Situaciones de Insulinorresistencia.
• Diabetes.
• Síndrome Metabólico.
• Obesidad.
• Hiperlipemia Familiar Combinada.

#### 2.4.2 Diagnóstico de laboratorio

##### Determinación de colesterol total, TG y colesterol unido a lipoproteínas

El diagnóstico de las dislipemias en general se basa siempre en la comprobación analítica de la alteración lipídica (tabla 6). Para valorar la Dislipemia Aterogénica debe determinarse el perfil lipídico básico, que incluye, colesterol total, los triglicéridos, el cLDL y el cHDL. El cLDL se determina mediante un cálculo matemático, empleando la fórmula de Friedewald:

$$\text{cLDL} = \text{CT} - [\text{cHDL} / \text{triglicéridos}/5] \text{ (en mg/dl)}.$$

Tabla 6. Criterios diagnósticos de cHDL y TG

Colesterol HDL		
<40 mg/dl	Bajo	
>60 mg/dl	Alto	
Triglicéridos		
<150 mg/dl	Normal	
150-159 mg /dl	Normal alto	
200-499 mg/dl	Alto	
>500 mg/dl	Muy alto	

Fuente: Expert panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) JAMA 2001;28:2486-97.

Si los valores se expresan en mmol/l los triglicéridos se dividen por 2,21 en lugar de por 5. La mayoría de los laboratorios realizan el cálculo de manera automática.

Esta fórmula no puede aplicarse cuando las concentraciones de TG son altas, en particular cuando superan los 400 mg/dl. En estos casos se puede usar el cLDL determinado de forma directa, o bien, utilizar el colesterol no HDL (c-no HDL), que es la suma del colesterol vehiculizado por partículas aterogénicas, esto es VLDL + LDL + IDL y otros remanentes. Se calcula con la siguiente fórmula: c-no HDL = CT - cHDL.

En la valoración de los resultados analíticos obtenidos, se deben considerar algunos factores que influyen como fuente de variación extra analítica en los mismos, y que, en general, obedecen a diferencias intraindividuales (efecto de la comidas, la dieta o la postura y venostasis) e interindividuales (efecto geográfico, de la edad, del sexo). Por ello, **es necesario disponer, al menos, de dos determinaciones lipídicas diferentes previas al diagnóstico de una dislipemia, separadas por un intervalo superior a una semana e inferior a los tres meses, y realizar una tercera determinación cuando las diferencias existentes sean superiores a un 25% para el colesterol total o a un 65% para los triglicéridos**, usando siempre la media aritmética de las dos muestras, cuya diferencia sea inferior a la indicada.

## 2 ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica y cómo se diagnostica?

Para reducir y controlar esta variabilidad la Sección de Lípidos y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular realiza una serie de recomendaciones a tener en cuenta:

1. El individuo debe mantener la dieta habitual y el peso estable durante las 2-3 semanas previas a la extracción.
2. Los niveles de ejercicio físico, consumo de tabaco e ingesta de alcohol no se modificarán durante las 2-3 semanas previas a la extracción.
3. Se debe evitar los ejercicios intensos las 24 horas previas a la extracción.
4. Se debería suspender cualquier medicación no imprescindible, por lo menos un mes antes de la extracción.
5. El diagnóstico se hará preferiblemente en sujetos sin enfermedad en fase, o en proceso agudo. Hay que realizar las determinaciones después de transcurrir tres semanas tras una enfermedad intermitente o tres meses tras una enfermedad grave.
6. Para reflejar los valores usuales de lípidos de una persona tras un infarto agudo de miocardio, el espécimen de sangre debe ser obtenido durante las primeras 24 horas posteriores al infarto o después de los tres meses.
7. Los resultados obtenidos en una mujer embarazada sólo serán valorables tras la lactancia.
8. El ayuno previo de 12 a 14 horas es indispensable para el diagnóstico y seguimiento de las dislipemias. Eventualmente, y sólo para el cribado, las medidas de colesterol y c-HDL se pueden realizar utilizando muestras de pacientes que no han realizado el ayuno previo.
9. Los cambios posturales pueden afectar a las concentraciones de los lípidos, por ello se debe realizar la extracción de sangre siempre con el paciente en la misma posición.
10. El torniquete no debe estar puesto más de 1 minuto durante la venopunción.
11. El espécimen de elección es el suero obtenido al centrifugar la sangre en condiciones refrigeradas, antes de que transcurran dos horas de su toma.
12. Lo ideal es realizar la medición el día de la extracción. Si no fuera posible, se puede conservar la muestra separada y preservada de la luz teniendo en cuenta los límites de estabilidad de la magnitud a medir.
13. Para establecer la concentración habitual de lípidos del paciente y antes de tomar una decisión, se debe realizar la extracción de dos muestras de sangre como mínimo, con un intervalo de una semana y considerar el valor medio.

### Determinación de apolipoproteínas

Otras determinaciones que pueden ayudar al diagnóstico y caracterización de la dislipemia aterogénica son la determinación de la ApoA-I y la ApoB. La ApoB constituye la mayor parte del contenido proteico de las LDL, y también está presente en las IDL y VLDL, y la ApoA-I es la principal apolipoproteína del cHDL. Por tanto, ambas apolipoproteínas aportan por separado gran información para la detección de individuos de alto riesgo.

Existe una sola molécula de apolipoproteína B (ApoB) en cada partícula de las lipoproteínas VLDL, IDL, LDL grandes y flotantes (fenotipo A de LDL) así como LDL pequeñas y densas

(fenotipo B). Por lo tanto, la ApoB representa el número total de partículas potencialmente aterógenas. Al encontrarse la ApoB en un 90% en las LDL, para una concentración similar de LDL, unos niveles elevados de ApoB van a reflejar la presencia de LDL pequeñas y densas, especialmente cuando sus valores son inferiores a 90 mg/dl, estando indicada su determinación para la caracterización fenotípica en pacientes con dislipemia diabética, síndrome metabólico, ECV establecida e hiperlipemia familiar combinada en las Unidades de Atención Especializada.

La apolipoproteína AI (ApoAI) es el principal componente proteico de las HDL y es la responsable del inicio del transporte reverso del colesterol. El balance entre ApoB y Apo A-I indica riesgo cardiovascular; a mayor ratio, mayor es el riesgo.

El Colesterol no-HDL incluye todas las lipoproteínas que contienen ApoB [LDL, IDL, VLDL, remanentes de QM y Lp(a)], por dicho motivo se ha considerado un objetivo secundario del tratamiento en pacientes con TG > 200 (200-500) y refleja exclusivamente el contenido de colesterol de las lipoproteínas, por lo que se ha sugerido que podría ser un marcador que refleja todas la lipoproteínas que contienen ApoB. El Cálculo del c-no HDL es de fácil manejo en las consultas de atención primaria, por lo que es el parámetro a usar, dejando la determinación de Apo B y Apo A para su determinación en atención especializada.

### Índices aterogénicos

A pesar de los considerables avances conseguidos en las últimas décadas, subyace un acuerdo casi unánime entre la mayoría de epidemiólogos y clínicos que la evaluación del riesgo coronario basado exclusivamente en el cLDL no es óptima muy especialmente en los individuos de riesgo intermedio. En un intento de mejorar la predicción de la enfermedad cardiovascular se han definido varios índices o cocientes lipoproteicos, cuyo uso en la práctica clínica habitual nos ayudará a clasificar y tratar mejor a los pacientes con dislipemia (tabla 7).

Tabla 7. Índices Aterogénicos con utilidad diagnóstica

Índices	Objetivos Prevención Primaria		Objetivos Alto riesgo Cardiovascular	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Cociente CT/cHDL	< 4,5	< 4	< 3,5	< 3
Cociente cLDL/cHDL	< 3	< 2,5	< 2,5	< 2
Cociente Apo B/Apo AI*	0,9	< 0,8	< 0,7	< 0,6
Cociente C-no HDL/cHDL	< 4,5	< 4	< 3,5	< 3
<b>Índices indicadores indirectos del tamaño de las partículas LDL</b>				
Cociente cLDL/Apo B*	< 1,3 indica mayor número de partículas LDL pequeñas y densas			
Cociente TG/cHDL	> 2 indica mayor número de partículas LDL pequeñas y densas			

\*Índices de utilidad en laboratorio de unidades de lípidos, poco disponibles en Atención Primaria si no existe unidad de referencia de lípidos Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos. Modificado de: Cocientes Lipoproteicos: significado fisiológico y utilidad de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. Jesús Millán, Xavier Pintó, Anna Muñoz, Manuel Zúñiga, Joan Rubies-Prat, Luis Felipe Pallardo et al. Clin Invest Arterioscl. 2010;22(1):25-32 .

## 2 ¿Qué es la Dislipemia Aterogénica y cómo se diagnostica?

### Cociente CT/cHDL y cociente cLDL/cHDL

La relación CT/cHDL, denominada índice aterogénico o de Castelli, y la relación cLDL/cHDL **constituyen indicadores de riesgo con un valor predictivo mayor que el de los datos aislados**, ya que reflejan dos potentes componentes de riesgo vascular. Cuando se compara el CT, el cHDL y el índice CT/cHDL en una población aparentemente sana y en otra de supervivientes de un infarto de miocardio, se comprueba que la relación CT/cHDL es la que presenta la menor superposición de poblaciones. De ello se deduce el alto poder discriminador de enfermedad cardíaca coronaria que presenta el cociente CT/cHDL, además de una gran capacidad predictiva, siendo sus objetivos de control en sujetos de alto riesgo cardiovascular  $< 3,5$  en el varón y  $< 3$  en la mujer. La relación cLDL/cHDL tiene aparentemente la misma utilidad que el cociente CT/cHDL, siendo sus objetivos de control en alto riesgo cardiovascular  $< 2,5$  en varones y  $< 2$  en mujeres. Al igual que el cociente CT/cHDL, el cLDL/cHDL puede aumentar su poder predictivo si se tiene en cuenta los niveles de TG. **Los individuos con un cociente CT/cHDL o cLDL/cHDL alto tienen un mayor riesgo cardiovascular debido a la existencia de un desequilibrio entre el colesterol vehiculado por las lipoproteínas aterogénicas y las lipoproteínas protectoras.**

### Cociente ApoB/ApoA-I

El cociente ApoB/ApoA-I es también de gran valor para la detección de riesgo aterogénico, y existen en la actualidad suficientes evidencias que demuestran que **es superior a la relación CT/cHDL en la estimación del riesgo vascular**. Esta relación refleja el balance entre dos procesos diametralmente opuestos: el transporte de colesterol a los tejidos periféricos con la consiguiente internalización arterial del colesterol y el transporte reverso de colesterol hacia el hígado. Cuanto mayor es el cociente ApoB/ApoA-I, mayor será el riesgo y viceversa. Se consideran objetivos de control en sujetos de alto riesgo  $< 0,7$  en el varón y  $< 0,6$  en la mujer.

### Cociente cLDL/ApoB

El cociente cLDL/ApoB **proporciona una información aproximada del tamaño de las partículas de LDL**. En este sentido, se ha sugerido que una relación menor de 1,3 indicaría la presencia de un mayor número de partículas de cLDL con menor contenido en colesterol, compatibles con LDL pequeñas y densas.

### Cociente TG/cHDL

En el ámbito de la atención primaria, **el empleo del Índice de Mayurama (cociente TG/cHDL  $> 2$ ) es un indicador de LDL pequeñas y densas fácil de calcular y muy útil en presencia de hipertrigliceridemia y descenso del cHDL**.

### Cociente colesterol no HDL/cHDL

El c-no HDL **se ha recomendado el c-no HDL como objetivo terapéutico secundario en los individuos con TG elevados**. El índice colesterol no-HDL/cHDL es una combinación lineal del CT/cHDL.

### **2.4.3 ¿Qué parámetros lipídicos usar en la práctica clínica?**

**Las guías de recomendaciones en dislipemias se basan en los niveles de cLDL, sin embargo otros parámetros como c-no HDL, ApoB y el índice CT/cHDL son mejores predictores de riesgo cardiovascular que el cLDL y no han sido incluidas.** Existen otros biomarcadores que tienen suficientes evidencias y que son propuestos para su utilización clínica.

En la práctica clínica habitual el objetivo primario de control es el cLDL, el objetivo secundario, en presencia de hipertrigliceridemia, el colesterol no HDL. Los índices aterogénicos recomendados a utilizar en Atención Primaria por su facilidad de cálculo son los cocientes CT/cHDL y cLDL/cHDL, recomendando el empleo de CT/cHDL en caso de hipertrigliceridemia.

El cociente Apo B /Apo A-I es también de gran valor a la hora de detectar el riesgo aterogénico, y frecuentemente, superior a la relación CT/cHDL y cLDL/cHDL, estando más indicado su uso en atención especializada, al igual que el cociente cLDL/ Apo B que indica la proporción de partículas pequeñas y densas. Para tener una buena aproximación del tamaño de las partículas de cLDL en atención primaria recomendamos el cociente TG/cHDL.

En determinadas circunstancias, se ha propuesto el empleo del c-no HDL en lugar del cLDL, por presentar un mayor poder predictivo. El poder predictor del c-no HDL alcanza a la identificación de la arteriosclerosis subclínica y al grosor intima-media, y es semejante al del cociente CT/cHDL y al de ApoB/ApoAI, y en todos los casos, superior al de parámetros aislados.

### Resumen

- La dislipemia aterogénica es una alteración lipídica y lipoproteica asociada a un riesgo cardiovascular elevado y caracterizada por la asociación de cHDL bajo, triglicéridos elevados (TG) y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas.
- En su patogenia destaca el papel de la hipertrigliceridemia por aumento de la síntesis hepática de TG y la disminución de su catabolismo periférico, que también explican otras alteraciones lipoproteicas asociadas, como la disminución de colesterol no HDL y apolipoproteínas B-100, y el aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes, remanentes de partículas ricas en TG y lipemia postprandial.
- Se aconseja la detección oportunista de casos en los fenotipos que predisponen a la dislipemia aterogénica.
- Para su diagnóstico es necesaria una determinación lipídica completa y el cálculo del colesterol no-HDL.
- Es necesario disponer, al menos, de dos determinaciones lipídicas diferentes previas al diagnóstico de una dislipemia, separadas por un intervalo superior a una semana e inferior a los tres meses, y realizar una tercera determinación cuando las diferencias existentes sean superiores a un 25% para el colesterol total o a un 65% para los triglicéridos.
- La apolipoproteína AI (ApoA-I) es el principal componente proteico de las HDL y es la responsable del inicio del transporte reverso del colesterol y su determinación puede ayudar a la caracterización de la dislipemia aterogénica.
- El Colesterol no-HDL incluye todas las lipoproteínas que contienen ApoB (LDL, IDL, VLDL, remanentes de QM y Lp(a), por dicho motivo se ha considerado un objetivo secundario del tratamiento en pacientes con TG elevados y se ha propuesto como un marcador de la concentración sérica de la ApoB en la práctica clínica.
- El uso de los índices aterogénicos nos ayudan mejorar la predicción de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica habitual, a clasificar y tratar mejor a los pacientes con dislipemia, especialmente el empleo de los cocientes CT/cHDL y la relación cLDL/cHDL.
- En la dislipemia aterogénica son especialmente útiles los cocientes cLDL/ApoB y el cociente TG/cHDL en la detección de LDL pequeñas y densas.

# 3 Dislipemia Aterogénica y Riesgo Cardiovascular

La dislipemia aterogénica se caracteriza por la presencia, en plasma, de niveles elevados de triglicéridos y bajos de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). La concentración plasmática de LDL puede estar normal o moderadamente incrementada. Sin embargo, esto es solo la punta del iceberg de otras manifestaciones, como el incremento de las lipopartículas de muy baja densidad (VLDL) remanentes y la presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas que, claramente, están relacionadas tanto con la enfermedad cardiovascular como con el riesgo residual. En definitiva, la característica lipídica fundamental es el incremento del colesterol-no-HDL, que es la fracción aterogénica fundamental.

En la actualidad, está bien establecida la relación entre los niveles elevados de colesterol en sangre, la formación de la placa de ateroma y, consecuentemente, el incremento del riesgo cardiovascular. Esto ha llevado a que en la Guía para el manejo de la dislipemia publicada por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis, la consecución del objetivo de cLDL es primordial. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo también se incluye en la Guía señalada la consideración de manejar la dislipemia aterogénica de manera específica, cuando los triglicéridos se encuentran elevados y el HDL bajo (tabla 1).

Esta necesidad de considerar el tratamiento de la Dislipemia Aterogénica tiene unos claros fundamentos tanto epidemiológicos como fisiopatológicos, que muestran la **relación de la dislipemia aterogénica con la enfermedad cardiovascular así como con el riesgo residual que persiste tras el control del cLDL.**

Además, **y al margen de la consideración de los triglicéridos como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, o de su clara asociación con los niveles bajos de HDL** hay que recordar que **la hipertrigliceridemia, en numerosas ocasiones, viene asociada a otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, como son la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la obesidad (fundamentalmente la obesidad visceral), la resistencia a la insulina, y la hipertensión. De hecho, la dislipemia aterogénica (con o sin incremento de cLDL) es la dislipemia característica en el paciente diabético.**

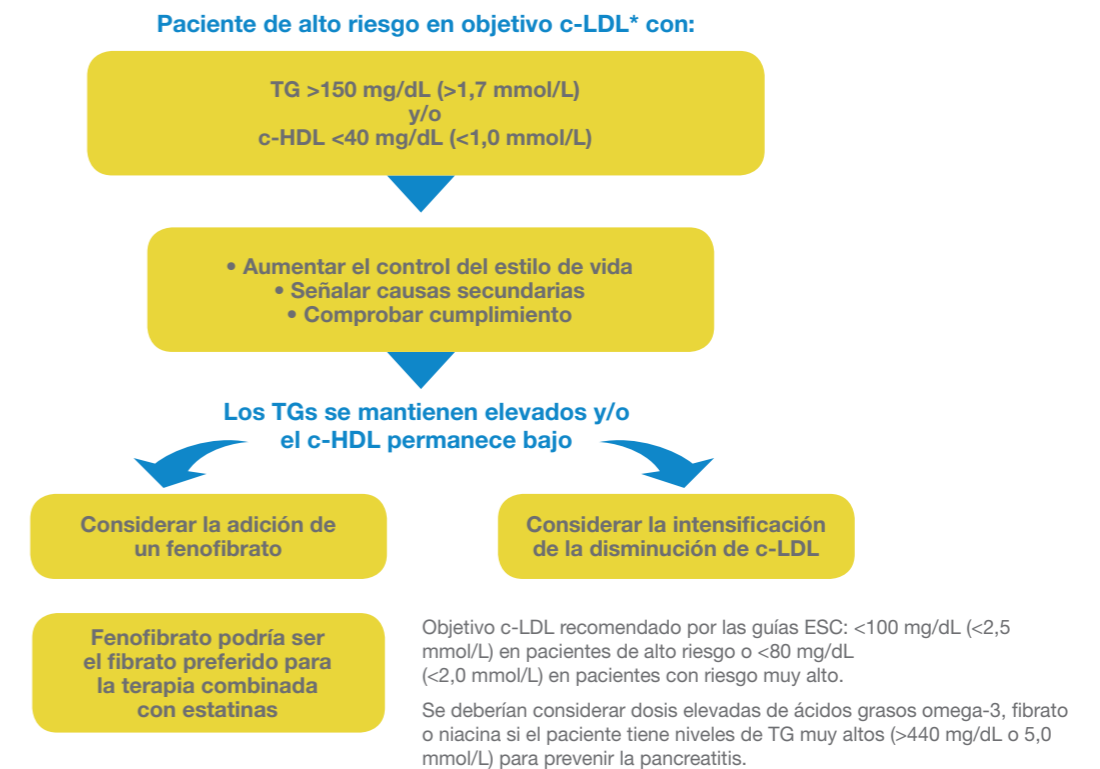
Por todo ello, el primer paso ha de ser **tener presente el papel de los triglicéridos y sus niveles elevados en la capacidad de influir de manera independiente sobre el riesgo cardiovascular.**

La hipertrigliceridemia conlleva una mayor presencia de partículas de VLDL, una dificultad en el catabolismo de las lipopartículas ricas en TG lo que incrementa los niveles de lipopartículas remanentes, tanto de VLDL como de quilomicrones, y una mayor formación de LDL. Estas lipopartículas de LDL presentan, a su vez, una modificación continua, variando la composición

en los lípidos y las vitaminas liposolubles que transportan. Esta diferente composición lipídica les hace variar su densidad, provocando la existencia de subpoblaciones de LDL que hacen que varíen sus propiedades fisicoquímicas y sus funciones biológicas.

**Tabla 1: Algoritmo para el abordaje del paciente de alto riesgo con elevación de triglicéridos y/o c-HDL bajo y con c-LDL en objetivos**

(Guía de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis/Sociedad Europea de Cardiología)



Adaptado de Chapman JM et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112

**En la hipertrigliceridemia, a partir de niveles de 150 mg/dl, se incrementa la concentración de LDL pequeñas y densas, además de una disminución en los niveles de HDL.** Estas partículas LDL pequeñas y densas se unen pobremente al receptor LDL, se mantienen durante mayor tiempo en el plasma, son fácilmente oxidadas y se unen con gran afinidad a la matriz

## 3 Dislipemia Aterogénica y Riesgo Cardiovascular

extracelular de la pared arterial, todo ellos facilitando la captación a través del receptor “scavenger” por el macrófago, conduciendo a la formación de células espumosas como inicio de la estría grasa y, consecuentemente, la placa de ateroma.

**La hipertrigliceridemia conlleva, asimismo, un incremento de lipopartículas remanentes.** Estas VLDL remanentes también tienen un efecto aterogénico. Pueden ser captadas por los macrófagos para formar células espumosas, estimulando la producción de factores quimiotácticos por parte de las células endoteliales e incrementado la adherencia de los monocitos al endotelio. La VLDL, VLDL remanente o ambas pueden penetrar en la placa de ateroma y unirse a la matriz del tejido conectivo.

Habitualmente, el contenido en TG de las placas de ateroma sólo es del 1%, pero este porcentaje se incrementa de manera importante en los sujetos con hipertrigliceridemia. Además, el tamaño de las lipopartículas de VLDL+IDL y de LDL contenidas en las placas de ateroma de sujetos con hipertrigliceridemia, es mayor que las correspondientes a nivel plasmático, quizás como resultado de persistir un atrapamiento de lípidos intraplaca por parte de estas partículas.

Dado que gran parte del día nos encontramos en situación postprandial, el metabolismo lipídico postingesta es particularmente importante; esto ha llevado a considerar que en la génesis de la arteriosclerosis, la lipemia postprandial es determinante.

Por una parte, la lipemia postprandial puede estimular la producción de LDL y retrasar el aclaramiento de LDL. Por otra, tras la ingesta, los triglicéridos unidos a la apo B-48 forman los Quilomicrones (QM) que, enriquecidos con esteres de colesterol, penetran en la circulación. Tras la hidrólisis de los Qm surgen los Qm remanentes, que son capaces de penetrar en la pared arterial a través de una vía no relacionada con receptores, por un mecanismo denominado transcitosis. Aunque este mecanismo pareciera poco importante dada la menor concentración de Qm respecto a otras lipoproteínas, el rápido intercambio que produce, incluso en ayunas, predice que la exposición de la pared arterial a los Qm es mucho mayor que el provocado por otras lipoproteínas. Esto lleva a poder pensar que la aterosclerosis puede ser un fenómeno postprandial. Se ha observado que existen depósitos de Qm remanentes en la íntima y media de la pared arterial. Aunque se produce un eflujo de la mayoría de los Qm remanentes, persiste una importante acumulación de Qm remanentes en la íntima, incrementándose a mayor exposición en endotelio y región subendotelial.

Por lo tanto, numerosas evidencias fisiopatológicas señalan los posibles mecanismos por los que **los triglicéridos se significan como un factor clave en el desarrollo de los procesos ateroscleróticos.**

Dada la relación biológica existente entre los niveles de TG y el cHDL, representada por una relación inversa entre los niveles de ambos, es preciso añadir los posibles **efectos negativos que niveles bajos de cHDL provocan sobre la enfermedad aterosclerótica**

**coincidiendo con los niveles altos de TG.** Las HDL participan en el transporte reverso del colesterol, extrayendo colesterol de los tejidos extrahepáticos y transportándolo hasta el hígado; la ApoA-I, las paraoxonasas y otras proteínas presentes en las partículas de HDL dificultan la oxidación de las LDL, hecho relacionado con el desarrollo de las placas de ateroma. Es conocido que niveles bajos de HDL se asocian con la severidad y número de lesiones arteriales, predice la mortalidad total en pacientes con enfermedad coronaria y colesterol normal, y se relaciona con la incidencia de reestenosis tras angioplastia coronaria transluminal.

### 3.1 Dislipemia Aterogénica y Enfermedad Cardiovascular

Muchos han sido los estudios poblacionales que han observado el papel que los TG aportan al riesgo cardiovascular, así como el beneficio aportado por el tratamiento farmacológico en los sujetos con niveles altos de triglicéridos y bajos de cHDL.

En una revisión de 68 estudios prospectivos llevados a cabo en Europa y Norteamérica, se obtuvieron datos de 302.430 sujetos (43% mujeres) que basalmente no habían sufrido ningún evento cardiovascular (infarto de miocardio, angina o ictus). Durante un seguimiento de 2,79 millones de personas-año, el hazard-ratio (HR) de los triglicéridos para enfermedad coronaria fue de 1,37 (95% CI 1,31-1,42), tras el ajuste por los factores de niveles de triglicéridos próximos a 100 mg/dl. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de triglicéridos y la aparición de ictus.

Datos en el mismo sentido vienen dados por los resultados de estudios como el realizado en Reykjavik y el estudio EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation of Cancer). Cuando se compararon el tercíl alto frente al tercíl más bajo de la distribución de TG en el estudio Reykjavik, el Odds Ratio (OR) para enfermedad coronaria fue de 2,04 (95% CI 1,78-2,32). Aunque la OR se vio mermada cuando se corrigió por otros factores de riesgo, una vez corregido por la dilución de la regresión el OR quedó en 1,76 (95% CI 1,39-2,21).

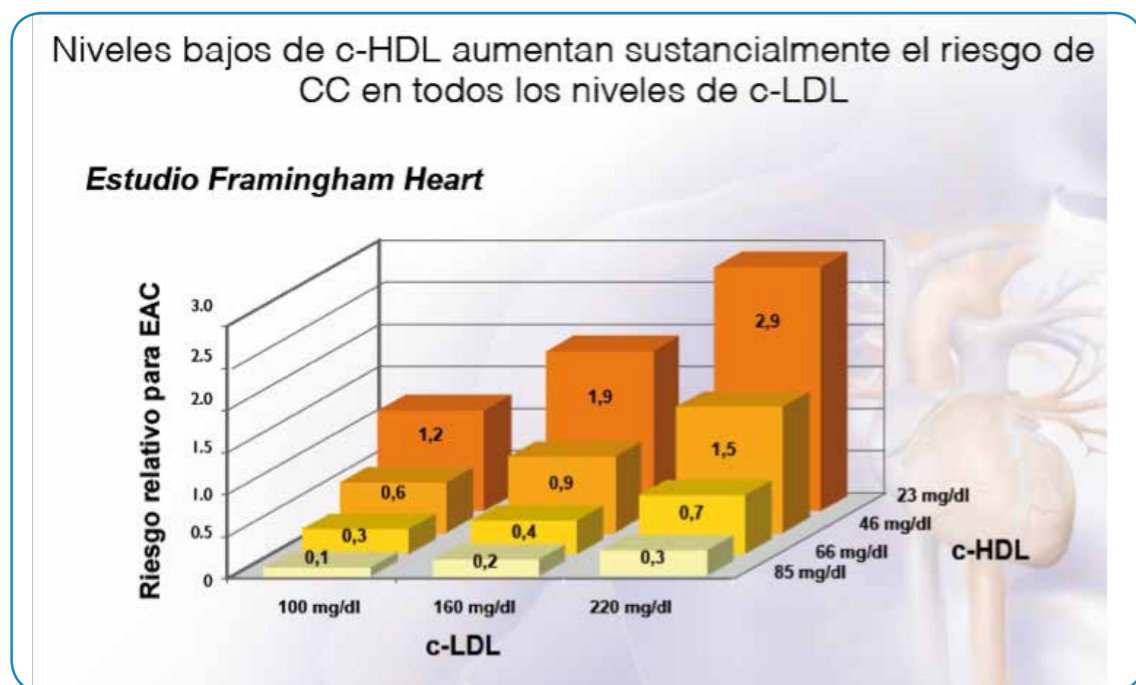
Una comparación similar en el estudio EPIC-Norfolk situó el OR en 1,95 (95% CI 1,63-2,33), valor que disminuyó a 1,52 (95% CI 1,24-1,89) cuando se ajustó por otros factores de riesgo que no incluyeron al cHDL.

Se realizó un metanálisis incluyendo los datos de los estudios Reykjavik y EPIC-Norfolk junto a los datos de otros 27 estudios que incorporaban datos sobre los niveles de TG y la aparición de enfermedad coronaria. El promedio de edad a la inclusión en estos estudios fue de 56,8 años y el seguimiento se realizó durante 12,1 años de media. En el conjunto de los estudios se registraron 10.158 casos de enfermedad coronaria. Cuando se comparó el tercíl alto frente al tercíl más bajo de TG (log-TG), el OR fue de 1,72 (95% CI 1,56-1,90). Una de las conclusiones de este estudio es que el impacto de los TG sobre el riesgo de enfermedad coronaria es similar tanto en hombres como en mujeres.

### 3 Dislipemia Aterogénica y Riesgo Cardiovascular

En el estudio PROCAM se valoró el efecto de los diferentes niveles de cHDL en la aparición de eventos coronarios. Se observó que, en general los varones tenían niveles de cHDL 12 mg/dl más bajos a los hallados en las mujeres. En el grupo de sujetos que a lo largo de los 6 años tuvieron un evento coronario, el promedio de cHDL era de 39,5 mg/dl mientras que en aquellos que no presentaron un evento coronario el promedio de cHDL fue de 45,2 mg/dl. Entre los sujetos que presentaron un evento coronario, el 45,2% tenían niveles de cHDL < 35 mg/dl mientras que solo fue del 16,1% entre aquellos que no sufrieron evento coronario alguno. Los sujetos que tenían niveles de cHDL < 35 mg/dl tuvieron un riesgo 4 veces mayor, a lo largo de los 6 años de seguimiento, que aquellos que tenían niveles de cHDL > 35 mg/dl. El estudio PROCAM confirmó lo que ya se había puesto de manifiesto en el estudio Framingham (figura 1), esto es **que el cHDL es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria y que los niveles más bajos presentan un incremento del riesgo para cualquier valor de colesterol, cLDL o de TG.**

**Figura 1: cHDL como factor de riesgo, independiente de las concentraciones de cLDL (datos del estudio Framingham)**

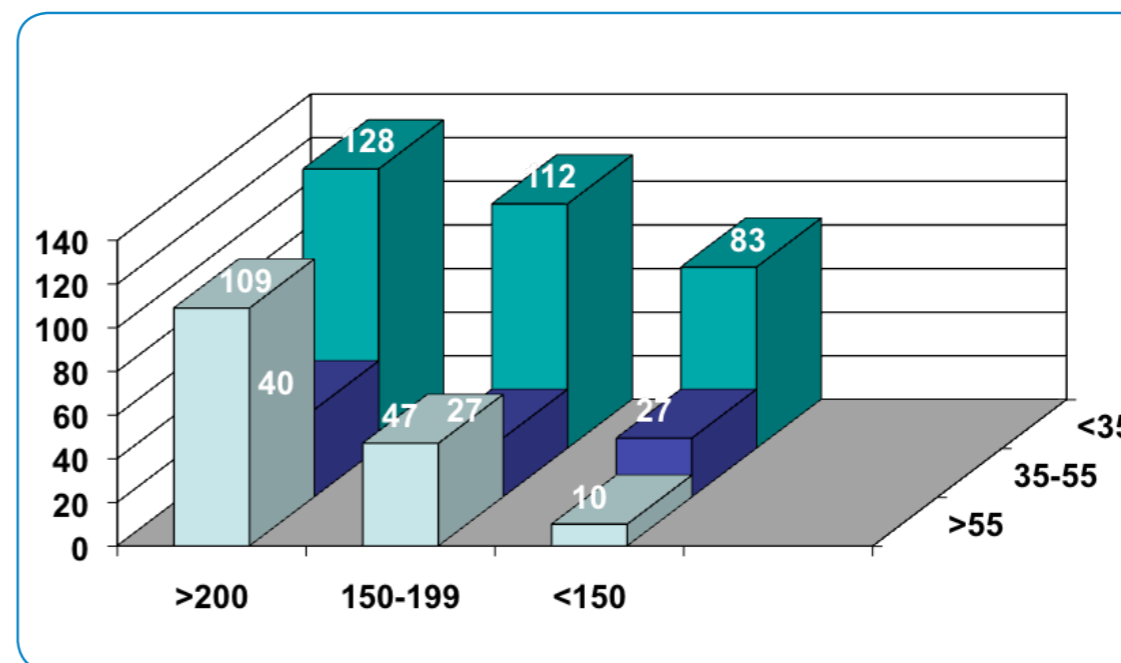


En el mismo estudio PROCAM se observó que los niveles de TG fueron mayores en aquellos sujetos que tuvieron enfermedad coronaria respecto a los que no la tuvieron, siendo la diferencia estadísticamente significativa (media geométrica de 163 mg/dl frente a 134,5 mg/dl). Además en el grupo que tuvieron enfermedad coronaria el 40% de los sujetos tenían niveles de TG  $\geq 200$  mg/dl mientras que sólo el 22% los tenían en el grupo sin enfermedad coronaria. Al subdividir a los sujetos en terciles en función del Log(TG), se observó que, a lo largo de los 6 años de seguimiento, la incidencia de eventos coronarios en los terciles bajo, medio y alto fue,

respectivamente, del 2,8%, 3,9% y 6%. A pesar de que en el estudio multivariante la relación de los niveles de TG se difuminaba, fundamentalmente al ajustar los resultados por el cHDL, se observó que la hipertrigliceridemia aumentaba la incidencia de eventos cuando en el sujeto se daban colesterol alto, cLDL elevado o cHDL bajo. Así, en sujetos con niveles de cLDL  $\geq 160$  mg/dl la existencia de hipertrigliceridemia aumentaba la incidencia de enfermedad coronaria en 2,5 veces; el subgrupo con una relación cLDL/cHDL > 5, la prevalencia de enfermedad coronaria fue del 16,5%, en los 6 años de seguimiento, comparado con el 2,6% en los que tenían una relación cLDL/cHDL < 5.

Una de las principales conclusiones del estudio es que **la combinación de hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL son un poderoso factor de riesgo de enfermedad coronaria** (figura 2) que se ignoraría si se considerara únicamente los valores del cLDL en la valoración del riesgo cardiovascular, debiendo –por tanto– ser considerados a la hora de calcular el riesgo individual. Asimismo, que **tratar a los sujetos con niveles de TG  $\geq 200$  mg/dl y la relación cLDL/cHDL > 5 podría reducir la incidencia de eventos cardiacos en más del 70%.**

**Figura 2: Incidencia de accidentes coronarios (por 1000 individuos en un periodo de 6 años) según niveles de TG y de HDL (datos del estudio PROCAM). Eje de abscisas: cifra de triglicéridos. Eje de ordenadas: cifra de cHDL**



Resultados similares se obtuvieron en el Helsinki Heart Study. Se observó que, la relación cLDL/cHDL se mostró como el mejor predictor de eventos cardiacos y que en combinación con los niveles de TG constituían un grupo de sujetos de alto riesgo cardiovascular (Tabla 2). Los resultados confirman el **valor pronóstico de los niveles de TG y cHDL, particularmente cuando se valora en proporción a la fracción de LDL.**



### 3 Dislipemia Aterogénica y Riesgo Cardiovascular

**Tabla 2. Riesgo relativo de enfermedad coronaria en función de la cifra de triglicéridos y HDL (datos del Helsinki Heart Study)**

	cLDL / cHDL < 5	cLDL / cHDL > 5
Triglicéridos < 200 mg/dL	1,0	1,2
Triglicéridos > 200 mg/dL	1,1	3,8

A pesar de toda esta evidencia, existe controversia acerca del punto de corte referente a la concentración de triglicéridos que debiera señalar la intervención terapéutica, o el objetivo a alcanzar. En la mayoría de los datos procedentes de **sujetos sin enfermedad cardiovascular previa se considera que TG > 200 mg/dl son un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular**, mientras que niveles entre 100 mg/dl y 200 mg/dl se consideran como normales. Sin embargo, esto puede no ser así en **aquellos sujetos que ya han sido diagnosticados previamente de enfermedad coronaria o tienen un elevado riesgo cardiovascular, donde cada vez más se preconiza la cifra de 150 mg/dL**. Incluso, en el Baltimore Coronary Observational Long-Term Study, que incluyó a pacientes que habían sido diagnosticados de enfermedad coronaria mediante la realización de arteriografía coronaria, y en el que los pacientes fueron seguidos durante 18 años, se evidenció que aquellos con TG > 100 mg/dl presentaban un riesgo relativo de 1,5 (95% CI 1,1-2,1).

Estos datos plantearían que **si bien en sujetos sin diagnóstico previo de enfermedad coronaria el punto de corte de los niveles de TG estaría en 200 mg/dl, en aquellos con enfermedad coronaria previa los niveles adecuados de TG debieran estar por debajo de 100 mg/dl**.

Sin embargo, como ya se ha señalado, la mayoría del tiempo nos encontramos en estado postprandial mientras que la determinación de triglicéridos se suele realizar en ayunas; y, por otra parte, son los niveles de triglicéridos postprandiales los que se relacionan con los niveles de lipopartículas remanentes que, como queda señalado, tienen clara relación con el desarrollo de aterosclerosis y, por lo tanto, con los eventos cardiovasculares. En consonancia con esto, se ha observado que **los niveles de triglicéridos valorados en sujetos que no estaban en ayunas tienen una clara relación con la enfermedad cardiovascular**. Así, en un estudio prospectivo en población general residente en Copenhague (Dinamarca), con edades comprendidas entre los 20 y 93 años de edad, y seguidos durante 26 años se observó que los niveles de TG obtenidos sin estar los sujetos en ayunas se relacionaban con la aparición de infarto de miocardio, enfermedad isquémica cardíaca y muerte (por cualquier causa) tanto en hombres como en mujeres (tabla 3).

Por tanto, la cuestión suscitada es si la valoración de los triglicéridos se ha de basar en su medición en ayunas o bien los valores postprandiales. Cuando se han valorado los triglicéridos en ayunas y postprandiales en el Women's Health Study, que incluyó de manera prospectiva a 26509 mujeres inicialmente sanas, se observó que los niveles de triglicéridos, tanto en ayunas

como los postprandiales, predecían la aparición de eventos cardiovasculares. Los niveles de triglicéridos postprandiales mantenían su independencia como factor de riesgo cuando se ajustaba por otros factores de riesgo mientras que los niveles de TG en ayunas mantenían, sólo, una ligera independencia. En consecuencia, **se puede afirmar que tanto la cuantificación de triglicéridos en ayunas como en periodo postprandial pueden expresar de forma significativa su asociación a la enfermedad cardiovascular**.

**Tabla 3. Efectos del incremento (hazard ratio) de 1mmol/L (88,5 mg/dL) de triglicéridos plasmáticos**

	HOMBRES	MUJERES
Infarto de Miocardio	1,18 (1,13-1,23)	1,46 (1,34-1,59)
Cardiopatía isquémica	1,14 (1,10-1,19)	1,30 (1,22-1,40)
Muerte total	1,10 (1,06-1,13)	1,26 (1,20-1,32)

#### 3.2 Dislipemia Aterogénica y Riesgo Residual para macroangiopatía

El riesgo residual se define como el riesgo de eventos macrovasculares y de complicaciones microvasculares que persisten en la mayoría de los pacientes a pesar de los cuidados habituales, incluyendo alcanzar los objetivos de cLDL y el control intensivo de la presión arterial y de los niveles plasmáticos de glucosa.

En referencia a la dislipemia, las recientes recomendaciones marcan como primer objetivo alcanzar un nivel de cLDL por debajo de 70 mg/dl en los pacientes de muy alto riesgo y por debajo de 100 mg/dl en los pacientes de alto riesgo. Pero, aún así, en el conjunto de pacientes en los que se alcanzaron esos niveles se observó que un porcentaje importante podían sufrir nuevos eventos cardiovasculares.

En el estudio PROVE IT-TIMI 22 los pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo, con cifras de colesterol total < 240 mg/dl o < 200 mg/dl si ya estaban en tratamiento hipolipemiante se aleatorizaron al tratamiento con 80 mg de Atorvastatina o 40 mg de Pravastatina. El periodo de seguimiento fue de 2 años y se controló la aparición de infarto de miocardio, muerte o recurrencias del síndrome coronario agudo. En los pacientes que alcanzaron niveles de cLDL < 70 mg/dl, aquellos que mantenían niveles de TG < 200 mg/dl presentaban un HR de 0,64 (0,53-0,78) comparado con aquellos con TG ≥ 200 mg/dl (esto es, un 36% menor), mientras que los que presentaban niveles de TG < 100 mg/dl mostraron una HR de 0,85 (0,71-1,03) frente a aquellos con TG ≥ 100 mg/dl. En este estudio no se encontró una relación del cHDL con la aparición de los eventos estudiados.

Este dato de la falta de relación del cHDL con la aparición de eventos cardiovasculares puede estar en concordancia con los datos obtenidos en el estudio JUPITER. El estudio JUPITER

## 3 Dislipemia Aterogénica y Riesgo Cardiovascular

incluyó sujetos aparentemente sanos, con un cLDL < 130 mg/dl y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus)  $\geq 2$  mg/L, comparándose el empleo de 20 mg diarios de Rosuvastatina frente a placebo. En este estudio se observó que si bien el cHDL se mostraba como predictor de futuros eventos cardiovasculares en el grupo placebo, en el grupo sometido a tratamiento con Rosuvastatina y que alcanzaron niveles promedio de cLDL alrededor de 55 mg/dl, el cHDL perdía su carácter predictor de eventos cardiovasculares.

En el mismo sentido se pronuncia un análisis post hoc del estudio Treating to New Target (TNT), en el que se incluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina con evidencia de aterosclerosis coronaria o revascularización coronaria previa). En él, aquellos pacientes que, en una primera fase de tratamiento con 10 mg diarios de Atorvastatina durante 8 semanas, presentaban niveles de cLDL < 130 mg/dl fueron aleatorizados a la toma de Atorvastatina 10 mg u 80 mg diarios. En el grupo de pacientes que fueron asignados a 80 mg de Atorvastatina, la diferencia del riesgo cardiovascular, entre el quintil más alto de cHDL y el más bajo, no fue estadísticamente significativo, con una HR de 0,81 (IC 95% 0,58-1,14).

Vistas las valoraciones que se realizan en los diferentes estudios podemos observar que **los dos componentes de la dislipemia aterogénica, triglicéridos elevados y cHDL bajo, considerados independientes, son señalados como predictores del riesgo cardiovascular residual que permanece tras el tratamiento estandar con estatinas.**

### 3.3 Dislipemia aterogénica y Riesgo Residual para microangiopatía

El paciente diagnosticado de diabetes mellitus está considerado como un paciente de alto o muy alto riesgo cardiovascular. **La dislipemia aterogénica es una situación frecuente en la diabetes mellitus.** Por otra parte, en la evolución de la diabetes mellitus pueden surgir, también, complicaciones microvasculares como son la retinopatía y la nefropatía diabéticas.

El estudio Steno 2 puso de manifiesto que el tratamiento intensivo, que no agresivo, sobre los diferentes factores de riesgo modificables conduce a una disminución del riesgo de aparición de accidentes cardiovasculares tanto macro como microvasculares pero que, a pesar de ello, el riesgo de padecer tanto complicaciones macro como microangiopáticas es muy elevado.

La retinopatía diabética es una complicación microvascular en la que se ven envueltos múltiples factores de riesgo. Entre ellos se encuentran el tipo de diabetes, el tiempo de evolución, el control de la misma, la existencia y extensión de edema macular, los niveles de fibrinógeno o de albúmina, el hematocrito y la agudeza visual. A estos hay que añadir el perfil lipídico, especialmente los **niveles elevados de TG como factor de riesgo de evolución de retinopatía diabética proliferativa.** En una cohorte de pacientes diabéticos con retinopatía proliferativa, el OR fue de 1,23 (1,06-1,42) para valores de TG > 140 mg/dl para pacientes en el grupo de edad

de 18 a 29 años, > 150 mg/dl entre los 30 y 39 años, > 160 mg/dl entre los 40 y 49 años de edad y > 190 mg/dl en los pacientes comprendidos entre 50 y 69 años de edad.

En un estudio sobre pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 seguidos de manera prospectiva durante un periodo de 7 años, se observó que **los niveles de TG eran más elevados tanto en aquellos pacientes en los que progresó la nefropatía como en aquellos en los que se diagnosticó de retinopatía.** Cuando se compararon los pacientes con niveles de TG en el tercil más alto frente a aquellos con niveles de TG en el tercil más bajo, se observó que el riesgo relativo fue de 2,01 (95% CI 1,07-3,77) para los que progresaron en su nefropatía y de 2,30 (95% CI 1,03-5,12) para la progresión de la retinopatía.

En el Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study cohort se valoró el riesgo de retinopatía en función del fenotipo de las partículas lipídicas. Se incluyeron pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1. En el conjunto de la cohorte se encontró que **la presencia de retinopatía más severa se relacionaba con los niveles más altos de triglicéridos y con los más bajos de cHDL,** mientras que los niveles más altos de cLDL sólo mostraban una tendencia en la severidad de la retinopatía. Identificadas los fenotipos de lipopartículas mediante resonancia magnética se observó que, las VLDL de mayor tamaño no estaban relacionadas con la retinopatía mientras que las partículas VLDL de tamaño medio y especialmente las de pequeño tamaño tenían una fuerte y positiva relación con la aparición de retinopatía más severa siendo estos resultados extensibles tanto para hombres como para mujeres. Al valorar las lipopartículas de LDL se observó que la retinopatía más severa se asociaba con una mayor proporción de lipopartículas de LDL pequeñas y densas. Al valorar las partículas de HDL se observó que las partículas de HDL de mayor tamaño estaban inversamente relacionadas con la severidad de la retinopatía mientras que las partículas de HDL pequeñas tenían una relación positiva con la severidad de la retinopatía. En el caso de las mujeres sólo se encontró una tendencia en el efecto para las HDL de mayor tamaño.

**La enfermedad renal crónica (ERC) es otra situación, además de la diabetes mellitus, en la que la presencia de la Dislipemia Aterogénica tiene una especial importancia que justifica parte del riesgo cardiovascular elevado que se da en estos pacientes.**

La enfermedad renal crónica surge en muchas ocasiones en la evolución de una diabetes previa. Por lo tanto, a las alteraciones lipídicas que se dan en el paciente con diabetes hemos de añadir los cambios provocados por la situación derivada de la enfermedad renal. La aportación de la pérdida de función renal a la dislipemia aterogénica surge de una disfunción en el catabolismo de las lipopartículas de VLDL a la que contribuye el hiperparatiroidismo secundario que puede aparecer en estos pacientes. Pero además, la ERC provoca resistencia a la insulina lo que conduce a un aumento de la síntesis de VLDL. Por otro lado, el nivel de HDL disminuye en función del deterioro renal, con unas partículas HDL menos antioxidantes que en circunstancias normales por una disminución en los niveles de paraoxonasa transportada.

### 3 Dislipemia Aterogénica y Riesgo Cardiovascular

Asimismo, en la enfermedad renal crónica se encuentra el fenotipo de LDL pequeñas y densas que son más aterogénicas, independientemente de que los niveles de cLDL se encuentren –o no– elevados.

A todo ello hay que añadir el efecto que la proteinuria, sobre todo en el caso del síndrome nefrótico, tiene sobre la aparición de hipertrigliceridemia.

En las etapas finales de la ERC, la dislipemia puede verse modificada por el tipo de diálisis a la que esté sometido el paciente. Se ha comprobado que la diálisis peritoneal ambulatoria incide sobre la hipertrigliceridemia mientras que hay datos contradictorios cuando es la hemodiálisis la técnica empleada.

Esta dislipemia aterogénica en el paciente con ERC contribuye al alto riesgo cardiovascular que se da en este tipo de pacientes que ha hecho que sean catalogados como pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.

En conclusión, los datos disponibles conducen a pensar que la Dislipemia Aterogénica, entendida como niveles elevados de TG y bajos de cHDL, la existencia de un fenotipo de LDL pequeñas y densas y el acúmulo de lipopartículas remanentes ricas en TG, tienen una clara relación, directa o indirecta, sobre las complicaciones tanto macro como microvasculares relacionadas con la enfermedad cardiovascular y el riesgo residual, situación que frecuentemente se da en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus y de enfermedad renal crónica.

### Resumen

- La elevación de triglicéridos y el descenso de cHDL son factores que intervienen en la patogenia de la arteriosclerosis y en la formación de las lesiones vasculares ateromatosas.
- La hipertrigliceridemia y el síndrome de HDL bajo, al margen de su frecuente asociación, han de ser considerados como factores de riesgo vascular independientes.
- La dislipemia aterogénica está relacionada con las complicaciones tanto macro como microvasculares, y con el riesgo residual de origen lipídico.
- En pacientes con enfermedad coronaria, niveles de Triglicéridos superiores a 100 mg/dl se relacionan con la aparición de accidentes coronarios.
- La dislipemia aterogénica es frecuente en los pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus, fundamentalmente la tipo 2, con síndrome metabólico, obesidad, visceral, y en los pacientes con enfermedad renal crónica.

# 4 Tratamiento: Modificación del estilo de vida

## 4.1 Introducción

El estudio de 7 países de Keys, Anderson y Grande, en la década de los años 50 del siglo pasado, marcó un antes y un después a la hora de conocer la importancia de la alimentación y los “estilos de vida” en la prevención de las enfermedades isquémicas, de las enfermedades crónicas y de la esperanza de vida. Su mayor aportación ha sido dar a conocer el concepto de “dieta mediterránea” como factor protector y predictor del riesgo cardiovascular.

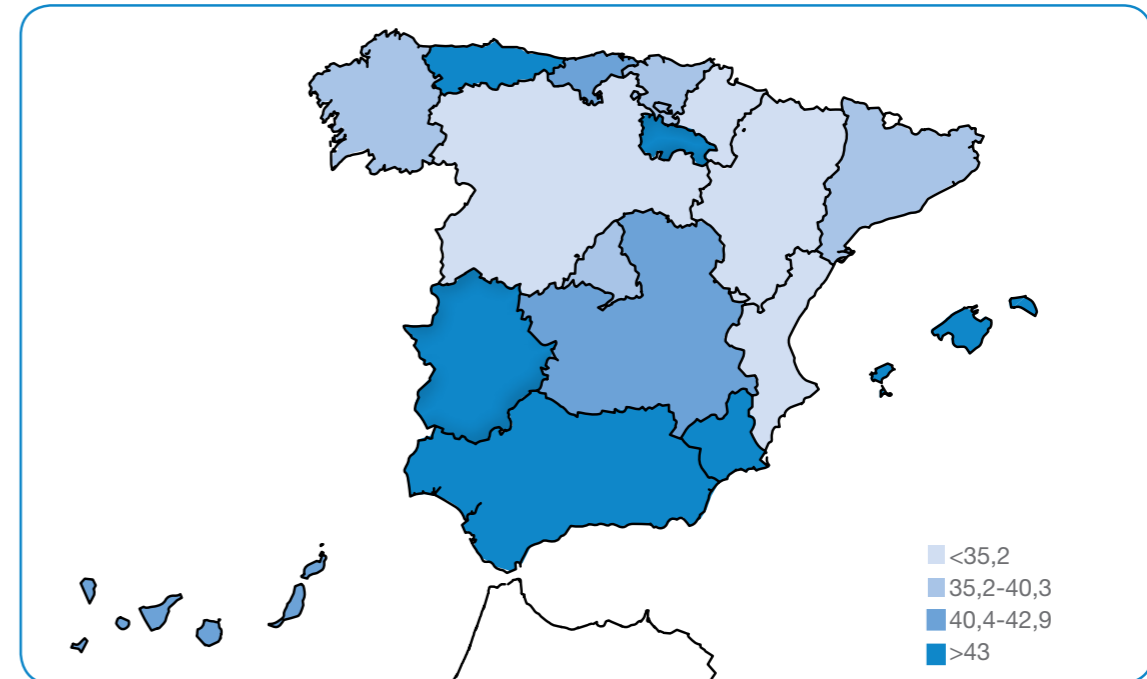
**El estilo de vida no es una variable simple, sino que está compuesta a su vez por otras variables intermedias que son las que podemos medir, no sin grandes sesgos (sedentarismo, obesidad, tabaquismo, alcohol, alimentación, etc).** Un estilo de vida cardiosaludable está ligado a modificar dichas variables intermedias y aproximarlas a las que los estudios epidemiológicos ponen como ejemplo. Estilos de vida, pueden existir tantos como personas, pero **un estilo de vida cardiosaludable tiene que seguir los consejos que la medicina considera protectores de la salud.**

## 4.2 Evitar el sedentarismo: ejercicio físico

**Diversos estudios epidemiológicos han puesto en evidencia de forma consistente la relación entre el nivel de actividad física y la reducción del riesgo de morbi-mortalidad por enfermedades coronarias, diabetes mellitus, cáncer de colon o hipertensión arterial.**

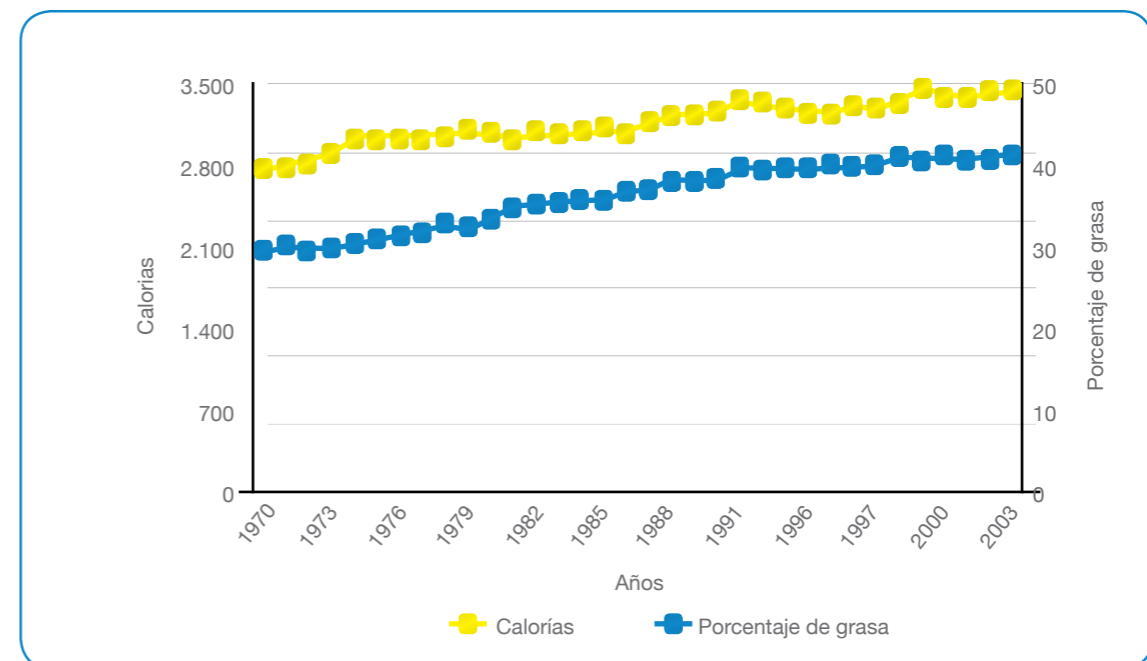
En nuestro país se puede comprobar como las comunidades autónomas con mayor longevidad son aquellas en las que la tasa de sedentarismo es la menor. En la figura 1, se observa el porcentaje de población sedentaria por CCAAs y en la figura 2 el consumo medio de calorías por persona y día.

Figura 1: Población sedentaria por CCAAs



Fuente: Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.

Figura 2: Consumo medio de calorías por persona y año



Fuente: Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.

## 4 Tratamiento: Modificación del estilo de vida

Las necesidades calóricas son dependientes del gasto energético.

La actividad física incluye distintas modalidades:

1. La que permite mantener la vida cotidiana
2. La desarrollada durante el trabajo
3. La "añadida" como deporte o actividad realizada durante el tiempo libre (ejercicio físico). Ésta debe de estar planificada estructurada y ser repetitiva.

La cuantificación de la actividad física durante el tiempo libre suele medirse en METs/semana. **Un MET es la unidad de medida del metabolismo basal y se define como el coste energético de estar sentado tranquilamente.** En reposo es de aproximadamente 1kcal/minuto, es decir, entre 1.200 a 1.500 kcal./día. Varía según el sexo, la edad, grado de entrenamiento, etc. Para convertir 1 MET en Kcal/min se aplica la siguiente ecuación:

$$\text{Kcal/min} = \text{METs} \times 0,0175 \times \text{PESO (Kg)}$$

Un MET en una persona de 70 Kg equivale a 1.225 Kcal./min, por 1.440 minutos (24 h x 60 min) se eleva a 1.764 Kcal/día.

En la tabla 1 se puede comprobar la equivalencia en distintos tipos de intensidad de actividad física. Para cuantificar de manera homologable la actividad física se han diseñado cuestionarios como el IPAQ, cuya versión reducida se muestra en la tabla 2.

**Tabla 1. Equivalencias según actividad física**

GRADO DE ACTIVIDAD FÍSICA	METS	ACTIVIDAD FÍSICA
LIGERA	1-3	Caminar despacio, Equitación (paseo), Golf
MODERADA	3-6	Caminar rápido, Bailar, Tareas domésticas, jardinería Cargas moderadas (<20 Kg) Pasear animales domésticos, Caza menor
INTENSA	6-7	Ciclismo (paseo), Patinaje, Aerobic, Remo (lento) Esquí (descenso lento)
	8-9	Correr, Frontón, Ciclismo ((20 Km/h) Equitación (galope) Balonmano, Baloncesto
	> 10	Boxeo, Karate, Esquí de fondo, Correr (>9 Km/h), Ciclismo (>20 Km/h)

Sirva como ejemplo una persona de 70 Kg que practica baile (aprox. 4 METs) durante 30 minutos. Su consumo energético durante dicha actividad, podríamos calcularlo de la siguiente forma:

$$\text{Kcal} = 30 \text{ min} \times 4 \text{ METs} \times 0,0175 \times 70 = 147 \text{ Kcal}$$

Los estudios prospectivos han permitido conocer que **la mayoría de la energía se gasta en actividades moderadas** (4-6 MET) o intensas ( $\geq 6$  MET). Además, que existe una relación entre el nivel de actividad física y el riesgo de coronariopatía, con una reducción del 23% del riesgo para una actividad física de 1000 Kcal/semana. El gasto energético ideal se puede conseguir realizando todos los días de la semana actividades como caminar deprisa, nadar o montar en bicicleta por recreo o realizando reparaciones domésticas o trabajos de jardinería durante 30 min al día. **Las actividades intensas se acompañan de una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, mientras que las actividades moderadas o ligeras no presentan una clara reducción del riesgo. Según los resultados publicados, un consumo energético semanal por actividad física semanal entre 1000 y 2000 Kcal/semana se acompaña de la mayor reducción del riesgo cardiovascular.** Por encima de 2000 Kcal/semana no se suele observar una reducción adicional.

Los estudios aleatorizados que han investigado el efecto del ejercicio físico sobre el perfil lipídico han concluido que **a mayor cantidad de ejercicio semanal, incluso con cambios mínimos de peso, se pueden observar efectos beneficiosos en el perfil de lipoproteínas.** Los beneficios lipídicos se relacionan con la cantidad de actividad (programa continuado) y no tanto con la intensidad de las sesiones de ejercicio. Hubo un efecto beneficioso claro en los niveles de cHDL, y también se observó mejoría en la concentración de triglicéridos y partículas VLDL.

El cálculo del rango de intensidad del ejercicio se realiza mediante métodos de estimación directa de la frecuencia cardiaca (FC), considerándose el objetivo entre el 50% y el 90% de la FC máxima. Existen varias fórmulas aplicables para su cálculo. Una de ellas es:

$$\text{FC máx} = 208 - (0,7 \times \text{edad})$$

La intensidad y progresión del entrenamiento se puede monitorizar mediante la anotación de las frecuencias cardiacas logradas durante el ejercicio físico. Si todo va bien, al cabo de unas semanas el paciente realizará el mismo ejercicio con menor frecuencia cardiaca o podrá incrementar la intensidad del ejercicio con la misma frecuencia cardiaca.

**Sin embargo, al igual que ocurre con la dieta, toda prescripción de ejercicio físico ha de ser:**

- Individualizada y personalizada,
- Adaptada a las condiciones individuales (edad, sexo, condiciones familiares y laborales)
- Con una evaluación previa de:
  - nivel previo de actividad física
  - nivel previo de condición física
- Valorando previamente el grado y tipo de dislipemia presente.

La población, según el nivel de actividad física se puede clasificar en tres grupos: activos, que realizan una actividad física en su tiempo libre y consumen más de 2000 Kcal/semana; moderadamente activos, realizan la actividad física en su tiempo libre y consumen entre 500 y

## 4 Tratamiento: Modificación del estilo de vida

2000 kcal/semana; y sedentarios, que no realizan ejercicio físico alguno y su actividad es inferior a 500 kcal/semana.

**Las actividades más adecuadas para el entrenamiento son aquellas que incluyen el ejercicio de grandes grupos musculares de forma rítmica y continua y con una intensidad y duración moderadas (caminar, correr, nadar, montar en bicicleta, etc).**

Un objetivo sencillo y alcanzable por toda la población es practicar al menos 30 minutos de actividad física de intensidad moderada o moderada-intensa en casi todos, o mejor todos, los días de la semana. Una alternativa puede ser: 45 minutos, al menos tres veces por semana, en días no consecutivos.

### 4.3 Evitar el Sobrepeso

**La obesidad está considerada, después del tabaco, como la segunda causa de muerte que es evitable.** La frecuencia de la obesidad en la población española viene aumentando desde finales de los años 80. Entre 2001 y 2007, el porcentaje ajustado por edad de población obesa de 20 y más años pasó de 13,6 a 15,3%, siendo evidente este incremento tanto en hombres (12,8% en 2001 y 15,6% en 2006/07) como en mujeres (14,4 y 15,0%), y en todos los grupos de edad. En la figura 3 observamos la población obesa por Comunidades Autónomas.

Figura 3: Población obesa por CCAAs



Fuente: Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.

Estos resultados resaltan la importancia de la prevención del aumento de peso, que –ahora sabemos– que puede resultar más beneficioso que la pérdida de peso en sí misma.

En un estudio prospectivo nacional a 5 años (ZACARIS-I study), el sobrepeso supuso una fracción atribuible ajustada para desarrollar cardiopatía isquémica del 42,3%, por encima del tabaquismo y la hipercolesterolemia. **Es fácil deducir que el estilo de vida respecto a la masa corporal deba de ser un ejercicio continuado y no un estilo de vida basado en ganancias y pérdidas de masa corporal.**

### 4.4 Evitar el Tabaquismo

El tabaco continúa siendo en la actualidad como primera causa de mortalidad evitable en España. Aún ahora, **el 29,5% de la población española de 16 y más años (35,3% de los hombres y 23,9% de las mujeres) fumaba en el año 2007.**

El porcentaje de población que fuma 20 o más cigarrillos al día (población gran fumadora) constituye un grupo de especial riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el tabaquismo, dada la clara relación dosis-respuesta entre el factor de exposición y sus consecuencias. En España, en el año 2006/07, el 10,9% de la población de 16 y más años declaró ser gran fumadora, porcentaje mayor entre los hombres (15,3%) que entre las mujeres (6,8%). La tendencia de dicha prevalencia desde 2001 fue descendente.

En el ya señalado previamente estudio Zaragoza (ZACARIS-I), la población general presentaba un porcentaje de fumadores del 32,7%, mientras que en los pacientes que presentaron posteriormente, al final del seguimiento, patología coronaria supuso un 44%, con un riesgo relativo ajustado del 2,6 (1,75-3,85) y una fracción atribuible ajustada para un intervalo de confianza del 95% del 27,1% (18,9-32,6%).

**El tabaquismo se relaciona con alteraciones del metabolismo lipídico. La alteración principal es el descenso del cHDL. Un nivel bajo de cHDL es dos veces más frecuente en fumadores que en no fumadores.** Un análisis de varios estudios publicados sugirió que los grandes fumadores tenían 8,9% menos en el nivel de colesterol HDL comparado con quienes no fuman. Sin embargo, otros estudios más recientes indican que esta diferencia puede ser superior al 13% en mujeres y al 15% en hombres. Niveles reducidos de colesterol HDL también se han encontrado en fumadores pasivos.

El abandono del consumo de tabaco mejora el perfil lipídico sobre todo por incremento del cHDL, aunque también se ha acompañado en algún estudio de un descenso de los triglicéridos. Un metaanálisis que incluyó a 29 estudios de cohortes evaluó los efectos del abandono del tabaquismo sobre el perfil lipídico, demostrando que el colesterol HDL aumentaba 3,9 mg/dL sin otros cambios significativos en el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Por el contrario, la recaída provoca nuevamente una disminución del cHDL.

### 4.5 Dieta Sana

**La alimentación es uno de los aspectos relacionados con el estilo de vida de mayor influencia en la salud.**

El Ministerio de Sanidad ha elaborado la “Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad” (NAOS), que tiene como finalidad mejorar los hábitos alimentarios e impulsar la práctica regular de la actividad física de todos los ciudadanos, poniendo especial atención en la prevención durante la etapa infantil.

**Según las estimaciones, la ingesta calórica de la población española aumentó entre 1970 y 2003 en un 25%**, pasando de 2.734 a 3.421 calorías por persona y día.

Por lo que respecta a las grasas, el porcentaje de la ingesta calórica debida a ese tipo de nutriente pasó de un 29% en 1970 a un 41,2% en 2003, lo que supuso un incremento relativo de más del 40%. Un indicador de calidad de la dieta es el consumo de frutas y verduras, el cual aumentó en España entre 1970 y 2003 en un 19%. Este consumo está, sin embargo, descendiendo desde el inicio de la década de los años 90: si la población española consumía 326 kilos de frutas y verduras por persona y año en 1990, en 2003 este consumo fue de 256 kilos.

En un metaanálisis en el que se incluyeron más de 15.000 participantes en prevención secundaria, se mostró una reducción de la mortalidad total y muerte súbita, así como del número de accidentes coronarios y cerebrovasculares. En otros metaanálisis, con la inclusión de más de 30.000 individuos procedentes de 27 estudios distintos, se concluye que la dieta es obligatoria pero habitualmente es insuficiente, ya que en la mayoría de las ocasiones no llega a disminuir el LDL en más de un 10-15%. Con ello se puede conseguir una disminución de accidentes cardiovasculares de un 16% y en un 9% la mortalidad cardiovascular, lo que se puede observar tras un seguimiento de al menos 2 años.

En la tabla 3 se enuncian las medidas más constantes que deben recogerse para un seguimiento de un estilo nutricional adecuado. La principal recomendación, al margen de la reducción de la ingesta calórica, es la **reducción de la ingesta de ácidos grasos saturados (grasa animal) a favor de los ácidos grasos mono o poliinsaturados.**

Un elemento dietético trascendente son los flavonoides, compuestos fenólicos constituyentes de la parte no energética de la dieta humana. No son vitaminas, pero no se sintetizan en el organismo, por lo que se consideran nutrientes esenciales. Se encuentran en vegetales, frutas, vino y cerveza. Se han identificado más de 5.000 flavonoides diferentes. La ingesta media de flavonoides se estima de 23 mg/día, siendo la quercetina el predominante con un valor medio de 16 mg/día. En distintos estudios, han demostrado múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres.

Un elemento de la dieta mediterránea, rico en flavonoides es el vino. El alto contenido en compuestos polifenólicos del vino proviene de la piel y pepitas de la uva. Su cantidad y tipo depende de la variedad de la vid, del clima, del terreno y de las prácticas de cultivo. Sin embargo, las recomendaciones acerca del consumo de bebidas alcohólicas con el pretexto de su efecto beneficioso sobre la patología cardiovascular, no se puede tomar a la ligera. **Se impone un uso racional del consumo de alcohol**, retardando el inicio hasta la plena maduración neuronal, no pasar de las cantidades más abajo referenciadas y realizar una distribución homogénea del mismo a lo largo de la semana. No son nada recomendables los excesos de fin de semana y abstinencia el resto de la semana.

Un curioso estudio prospectivo publicado este mismo año, en el que se incluyen más de 90.000 mujeres entre 25 y 42 años ha mostrado que comer frutos rojos (ricos en antocianinas) tres o más veces por semana pueden llegar a tener un riesgo de infarto de miocardio un 32% menor que las que los consumieron de manera esporádica; aunque todavía la evidencia es débil para recomendar de forma sistemática un alto consumo de estas frutas (frambuesa, zarzamora, arándanos).

**Tabla 3. Medidas que permiten un cambio de estilo nutricional**

<b>• Baja ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol:</b>
– Grasas saturadas y trans < 7 % de calorías totales
– Grasas poliinsaturadas > 10 % de calorías totales
– Grasas monoinsaturadas > 20 % de calorías totales
– Colesterol < 200 mg / día.
<b>• Reducción en la ingestión de azúcares simples:</b>
– Carbohidratos: 50 a 60 % de calorías totales
<b>• Moderar el consumo de proteínas:</b>
– Proteínas: 15 % de calorías totales.
<b>• Otros elementos:</b>
– Fibra: al menos 20 g/día
– Cinco veces al día alguno de estos alimentos: frutas, vegetales o cereales integrales.
<b>• Mantener el peso corporal adecuado (IMC entre 19 y 24,9 %)</b>
– Balance calórico: adecuar la ingestión y el gasto.
<b>• Reducir el consumo de alcohol:</b>
– Hombre < 170 g/semana y mujer <100 g/semana
<b>• Controlar el consumo de sal:</b>
– No sobrepasar 5 g/día



## 4 Tratamiento: Modificación del estilo de vida

Una dieta rica en grasas monoinsaturadas, proteínas vegetales, cereales integrales y pescado; con consumo moderado de alcohol y bajo consumo de carnes rojas (“dieta mediterránea”) ha demostrado ser más eficaz en la prevención o control a largo plazo de los distintos factores de riesgo vascular, frente a una dieta normal simplemente baja en grasa.

El consejo médico sobre estilos de vida cardiosaludable (dieta, ejercicio físico, cesación del tabaquismo, etc) como única intervención, en pacientes sin manifestaciones clínicas de enfermedad aterosclerótica tiene una capacidad muy limitada para influir en los resultados de salud de las poblaciones según se desprende de algunos metaanálisis. En algunos estudios con intervención multifactorial, sólo se obtienen resultados intermedios: descensos de tensión arterial, tabaco y colesterol. Pero también es posible encontrar resultados beneficiosos en la mortalidad total y de origen coronaria, cuando se interviene sobre todos los aspectos relacionados con el estilo de vida.

### Resumen

- El control de ECV desde la AP es el paradigma de la prevención clínica. Todo paciente con FRCV por encima de los valores normales debe recibir consejos para modificar su estilo de vida que debe incluir necesariamente la reducción de peso y la realización sistemática de ejercicio físico.
- El sedentarismo, el exceso de calorías en nuestra alimentación, el abuso de hidratos de carbono de absorción rápida de elevado índice glucémico y el exceso de grasas saturadas son circunstancias que facilitan la aparición de dislipemia aterogénica y nos alejan de un patrón alimentario cardiosaludable.
- La evidencia disponible apoya de forma consistente que la práctica regular de actividad física supone un importante beneficio para la salud y que el sedentarismo es un factor de riesgo.
- El abandono del consumo de tabaco mejora el perfil lipídico sobre todo por incremento del cHDL y descenso de los TG y la recaída provoca nuevamente una disminución del cHDL.
- Una dieta rica en grasas monoinsaturadas, proteínas vegetales, cereales integrales y pescado; con bajo consumo de alcohol y carnes rojas (“dieta mediterránea”) ha demostrado ser más eficaz en la prevención o control a largo plazo de los factores de riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios, frente a una dieta normal baja en grasa.
- Se impone un uso racional del consumo de alcohol, retardando el inicio hasta la plena maduración neuronal, no sobrepasar las cantidades recomendadas y realizar una distribución homogénea del mismo a lo largo de la semana.
- De todo ello se deduce que a pesar de que las recomendaciones sobre las modificaciones en el estilo de vida son obligatorias además de científica y éticamente correctas, posiblemente sean necesarias en la mayoría de las ocasiones actitudes más agresivas, con actuación farmacológica en los pacientes con riesgo moderado y severo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Tabla 2

## CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades vigorosas que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades vigorosas son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense **solamente** en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

**1.** Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas vigorosas como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa      ➔ Pase a la pregunta 3

**2.** ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades moderadas que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense **solamente** en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

**3.** Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física moderada      ➔ Pase a la pregunta 5

**4.** Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas moderadas?

\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo **únicamente** por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

**5.** Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

\_\_\_\_ días por semana

No caminó      ➔ Pase a la pregunta 7

**6.** Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días caminando?

\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció sentado(a) en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

**7.** Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció sentado(a) en un día en la semana?

\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

# 5 Abordaje farmacológico general del paciente con dislipemia

## 5.1 Introducción

El motivo principal para tratar con fármacos hipolipemiantes a pacientes con dislipemia es la reducción de las complicaciones asociadas a la aterosclerosis, en esencia cardiopatía isquémica (CI) y, en menor medida, ictus aterotrombóticos y enfermedad vascular periférica (EVP). Existen múltiples fármacos hipolipemiantes pero los que han demostrado de manera consistente reducir los eventos cardiovasculares (CV) (ángor, infartos e ictus no mortales) muerte CV y mortalidad total, tanto en prevención primaria (PP) como secundaria (PS) son las estatinas. Todas las comercializadas tienen estudios de reducción de eventos clínicos, salvo pitavastatina (en curso).

PREVENCIÓN PRIMARIA
Lovastatina (AFCAPS-TexCAPS)
Pravastatina (WOSCOPS, MEGA, PROSPER-PP, ALLHAT)
Atorvastatina (CARDS, ASCOT)
Simvastatina (HPS-Diabetes)
Rosuvastatina (JUPITER)
PREVENCIÓN SECUNDARIA
Pravastatina (CARE, LIPID PROSPER-PS)
Simvastatina (4S, HPS, SHARP con ezetimiba, A-Z y SEARCH con dosis altas y bajas)
Fluvastatina (LIPS)
Atorvastatina (GREACE, TNT con dosis altas frente a bajas, IDEAL frente a simvastatina, PROVE-IT TIMI 22 frente a pravastatina)
OTROS FÁRMACOS EN MONOTERAPIA CON REDUCCIÓN DE EVENTOS
Gemfibrocilo en PP (HELSINKI) y PS (VA-HIT)
Colestiramina en PP (Estudio de las Clínicas de Lípidos)
Ácido Nicotínico en PS (Coronary Drug Project)

Ezetimiba solo tiene un estudio en el que demostró reducción de eventos, en asociación con estatinas (SHARP), en pacientes con insuficiencia renal (IR) leve-moderada. Los ácidos grasos omega 3 también los redujeron en PS asociados a estatinas (JELIS) o en monoterapia (GISSI PT).

Todo el conjunto de pruebas obtenidas en estudios epidemiológicos, en estudios angiográficos y en los grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) comentados, junto con múltiples metaanálisis, confirman (como se ha comentado en otro apartado) que la reducción del cLDL previene la aparición de eventos clínicos, principalmente coronarios, de ahí que todas las guías

de práctica clínica sobre el manejo de pacientes con dislipemia establezcan como primer objetivo terapéutico la reducción del cLDL, habiéndose calculado que, **por cada 38,6 mg/dl (1 mmol/l) de reducción de cLDL se da una reducción del 20-25% en la aparición de infartos no mortales y de muerte CV.**

Aunque hasta hace poco los resultados de los ECA demostraban claramente que en PS las estatinas, además de eventos, reducían muertes CV y totales, en PP la mayoría de los estudios solo lograron reducir eventos, fundamentalmente infartos no mortales y ángores. La última Revisión Cochrane en PP demuestra que, también en pacientes sin manifestaciones clínicas de enfermedad CV, se reducen las enfermedades coronarias, mortales y no mortales en un 27%, ictus mortales y no mortales un 22%, y las muertes totales un 14%. Algunas guías señalan como objetivos secundarios (además del colesterol no-HDL cuando el LDL no es calculable): la reducción de TG, la elevación del cHDL o la reducción de la ApoB, si bien la modificación del tipo de partículas de LDL o remanentes no es considerada en ningún caso como objetivo.

## 5.2 Tratamiento farmacológico específico del paciente con DA

El tratamiento de la DA debería, al menos conceptualmente, modificar las alteraciones metabólicas subyacentes, esencialmente reducir la secreción hepática de VLDL, ApoB y TG transfiriendo la apoB de las VLDL a las LDL así como acelerar el aclaramiento de todas las partículas que contienen ApoB. En la práctica clínica ninguno de los grandes ECA planteó su hipótesis terapéutica específica en pacientes con DA, **así que la información referida al beneficio terapéutico en estos pacientes se extrapola de los resultados de subestudios de estos ensayos (post hoc).** Por ello los fármacos de elección en pacientes con DA son las estatinas que, además de reducir el cLDL, tienen otros supuestos efectos, conocidos como pleiotrópicos. Aunque las estatinas reducen todas las partículas de LDL (grandes, medianas y pequeñas) parece que tienen poco efecto en la modificación del tamaño de las mismas. **No obstante, no siempre las estatinas (junto a un adecuado tratamiento no farmacológico) son capaces de reducir en todos los casos el riesgo asociado a la DA.** Para lograr una reducción ulterior de este riesgo residual (RR) se ha propuesto el empleo de dosis altas de estatinas más potentes, con lo que se podría corregir el efecto moderadamente reductor de los triglicéridos y ligeramente incrementado de HDL y así corregir parcialmente la dislipemia residual, pero a costa de aumentar los efectos secundarios y con un beneficio, en términos de reducción de eventos, poco claro ya que, de los 5 ECA que han probado el tratamiento intensivo frente al convencional (PROVE-IT TIMI 22, TNT, A to Z, IDEAL y SEARCH), solo los dos primeros obtuvieron resultados positivos; aunque un análisis conjunto de todos ellos confirmó los beneficios globales del tratamiento intensivo. **Se debe recordar que todos estos estudios son en pacientes en PS. Por ello se ha postulado como mejor opción el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco que permita corregir la DA residual (TG elevados, cHDL bajo y partículas de LDL pequeñas y densas). En este sentido,**

## 5 Abordaje farmacológico general del paciente con dislipemia

el tratamiento de elección indicado en las guías es la asociación de estatinas con fibrato (el fibrato de elección para dicha asociación es el fenofibrato).

Tanto las **resinas** como **ezetimiba** tienen poco efecto sobre las concentraciones de TG y de cHDL, además, las resinas pueden empeorar la HTG en algunos casos. **Por todo ello esta combinación no tiene papel en el tratamiento específico de la DA, en cambio sí permitirían una reducción ulterior del cLDL. Sus indicaciones serían complementarias ante intolerancia a estatinas o falta de logro de objetivos.**

### FIBRATOS:

Se han realizado diversos estudios angiográficos en los que los fibratos atenúan la progresión de la aterosclerosis (el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) Estudio de intervención de diabetes y aterosclerosis fue un ensayo controlado y aleatorizado con fenofibrato frente a placebo en pacientes con diabetes de tipo 2 (n=418). Se diseñó para evaluar cómo afecta el fenofibrato a la aterosclerosis coronaria durante un periodo de tres años. Se determinó la progresión de la aterosclerosis mediante angiografías al inicio y al final del estudio. Los criterios de valoración fueron el diámetro medio del lumen, el diámetro medio del segmento y el porcentaje del diámetro de la estenosis. En ambos grupos de estudio se observó un aumento de la estenosis con respecto al estado inicial. No obstante, la magnitud de dicha estenosis fue notablemente menor en el grupo que recibió fenofibrato que en el grupo placebo (42%; p=0,020). Los ensayos clínicos en monoterapia han demostrado fundamentalmente una reducción en los infartos no mortales y las revascularizaciones (caso del fenofibrato en el estudio FIELD y del gemfibrozilo en prevención primaria y secundaria) sin efecto sobre los ictus ni la mortalidad cardiovascular. Estos hallazgos han sido confirmados en metaanálisis posteriores. Estudios post hoc de los ECA proporcionan pruebas consistentes del beneficio clínico de estos fármacos en el subgrupo de pacientes con TG elevados y cHDL bajo. Se resumen los resultados en la tabla 1. Aunque en monoterapia el fibrato que ha demostrado mayor eficacia, como hemos comentado, es gemfibrozilo, dado que su asociación con estatinas, aumenta de manera inaceptable el riesgo de miopatía (por la interacción a través de la vía metabólica de la uridina-difosfato-glucuroniltransferasa), esta combinación está contraindicada. Aunque se han publicado pequeños estudios asociando fibratos, fundamentalmente **fenofibrato**, a diversas estatinas (pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina), **solo hay un gran ECA publicado (ACCORD) que haya medido resultados clínicos en terapia combinada de fenofibrato con simvastatina, por lo que este fibrato debe ser el de primera elección a la hora de considerar el tratamiento combinado.** En el ACCORD, en el cual no se encontró reducción del objetivo principal con tratamiento combinado, **sí hubo reducción del mismo en el subgrupo de pacientes con TG > 204 mg/dl y cHDL < 34 mg/dl, calculándose para este grupo un NNT de 20 en 5 años. Datos del mismo ACCORD y del FIELD sugieren que fenofibrato tiene también efectos beneficios en la microangiopatía diabética, fundamentalmente para la prevención de la nefropatía y retinopatía, aunque estos efectos parecen independientes de los lipídicos.**

Respecto a la seguridad de esta combinación, en el ACCORD la incidencia de miopatía fue similar en el grupo combinado y en el grupo con simvastatina, no habiéndose descrito ningún caso de rabdomiólisis. La elevación significativa de transaminasas fue ligeramente superior con el tratamiento combinado. No se describieron casos de tromboembolismo venoso, pancreatitis ni de aumento en la mortalidad no cardiovascular. No obstante hay que remarcar que todos los fibratos aumentan el riesgo de colestasis y fenofibratos incrementa las concentraciones de creatinina y de homocisteína (en mayor cuantía que gemfibrozilo), aunque estos efectos son rápidamente reversibles, sin conocer su significación clínica. En un estudio a corto plazo (12 semanas) realizado con rosuvastatina 10 mg + fenofibrato 135 mg frente a rosuvastatina 10 mg, la primera opción además de mejorar el perfil lipídico estándar, logró un aumento del porcentaje de partículas de LDL grandes, menos aterogénicas (1,39 veces con rosuvastatina y 3,89 veces con tratamiento combinado).

Tabla 1. Análisis de subgrupos. Ensayos clínicos con Fibratos

Estudio y número de pacientes	Tratamiento Dosis diaria (seguimiento en años)	Pacientes	Resultado principal	RRR global (p)	Lípidos subgrupo de dislipemia aterogénica	RRR Subgrupo con dislipemia aterogénica
<b>Fibratos en monoterapia frente a placebo</b>						
HHS (n = 4.081 hombres)	Gemfibrozilo 1200 mg	Sin C.I. c- No HDL ≥ 200 m/dl	IM no mortal, muerte coronaria	34% (p < 0,02)	TG ≥ 204 mg/dl cHDL ≤ 42 mg/dl	65% (p = 0,01)
VA HIT (N=2.531 hombres)	Gemfibrozilo 1200 mg	Con C.I. cHDL < 40 mg/dl	IM no mortal, muerte coronaria	22% (p=0,006)	TG > 180 mg/dl cHDL ≤ 40 mg/dl	28% (p < 0,05)
BIP (N=3.090 hombres y mujeres)	Bezafibrato 400 mg	IM o angina	IM mortal y no mortal, muerte súbita.	9.4% (p=0,26)	TG ≥ 204 mg/dl cHDL ≤ 35 mg/dl	42% (p = 0,02)
FIELD (N=9.795 hombres y mujeres)	Fenofibrato 200 mg	DM tipo 2 (22% con ECV)	IM no mortal, muerte coronaria	11% (p=0,16)	TG ≥ 204 mg/dl cHDL ≤ 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres	27% (p = 0,005)
<b>Fibratos-estatinas frente a estatinas</b>						
ACCORD (N=5.518 hombres y mujeres)	Fenofibrato 160 mg + Simvastatina 20 mg	DM tipo 2 (37% con ECV)	Muerte CV IM no mortal, ictus no mortal	8% (p=0,32)	TG ≥ 204 mg/dl cHDL ≤ 34 mg/dl	31% (p = 0,057)

C.I.: Cardiopatía Isquémica. IM :Infarto de miocardio. ECV: Enfermedad cardiovascular. TG: Triglicéridos. Fuente: Modificado de Chapman 2011.

### NUEVA ASOCIACIÓN FENOFIBRATO+PRAVASTATINA

Como ya se ha señalado **el fenofibrato es el único fibrato que presenta la indicación en asociación con estatinas**. Recientemente se ha comercializado una nueva asociación de fenofibrato 160 mg+ pravastatina 40 mg. Esta nueva combinación está indicada para el tratamiento de pacientes con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia aterogénica, con unos valores elevados de triglicéridos (TG) y bajos de cHDL. Una de las principales ventajas de pravastatina es su escasa metabolización por el sistema citocromo P450. Por esta razón, los productos que se metabolizan por, o que inhiben el sistema del citocromo P450 se pueden añadir a un régimen de tratamiento estable con pravastatina sin producir cambios significativos en los niveles plasmáticos de la misma, a diferencia de lo observado con otras estatinas. Pravastatina también se puede usar de forma concomitante con warfarina y otros anticoagulantes orales sin modificar la acción de estos fármacos.

**Las actuales guías terapéuticas recomiendan el uso combinado de fenofibrato con estatinas en pacientes con TG elevados y cHDL bajo cuando la modificación del estilo de vida no es suficiente para mejorar estos niveles.** La combinación de fenofibrato 160mg+pravastatina 40 mg confiere un buen perfil de seguridad y eficacia en pacientes con dislipidemia aterogénica (paciente obeso, diabético y/o con SM) y además la asociación de ambos fármacos podría mejorar la adherencia al tratamiento si tenemos en cuenta que la gran mayoría de estos pacientes están polimedicados.

### ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3

El ácido eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) se utilizan en monoterapia en caso de HTG grave (> 500 mg/dl). En pacientes en PS tanto en monoterapia, GISSI PT, como en terapia combinada con estatinas (JELIS) ha demostrado la reducción de eventos. En el GISSI PT se trató a 1.324 pacientes pos infartados con 850 mg de EPA y 882 mg de DHA frente a placebo, reduciéndose un 10% el resultado conjunto de muertes totales junto a infartos de miocardio e ictus no mortales (sin efecto sobre los mortales). Más interesante fue el estudio JELIS en el que se incluyeron a 18.645 pacientes con cardiopatía isquémica (3.664) o sin ella (1.498), tratados con pravastatina 10-20 mg o simvastatina 5-10 mg junto con EPA 1.800 mg, reduciéndose el objetivo principal (muerte súbita, infarto de miocardio mortal y no mortal, angina inestable y cualquier revascularización) un 19% pero solo en el grupo de PS. El problema es que no hay ningún ECA que haya medido la eficacia clínica de tratar la dislipemia aterogénica, con omega-3, en pacientes ya tratados con estatinas (no están financiados ni en ficha técnica para indicaciones de DA).

### ÁCIDO NICOTÍNICO:

El ácido nicotínico-laropirant ha sido retirado recientemente del mercado por el laboratorio fabricante. Es un fármaco que demostró eficacia en pacientes infartados, pero que nunca estuvo

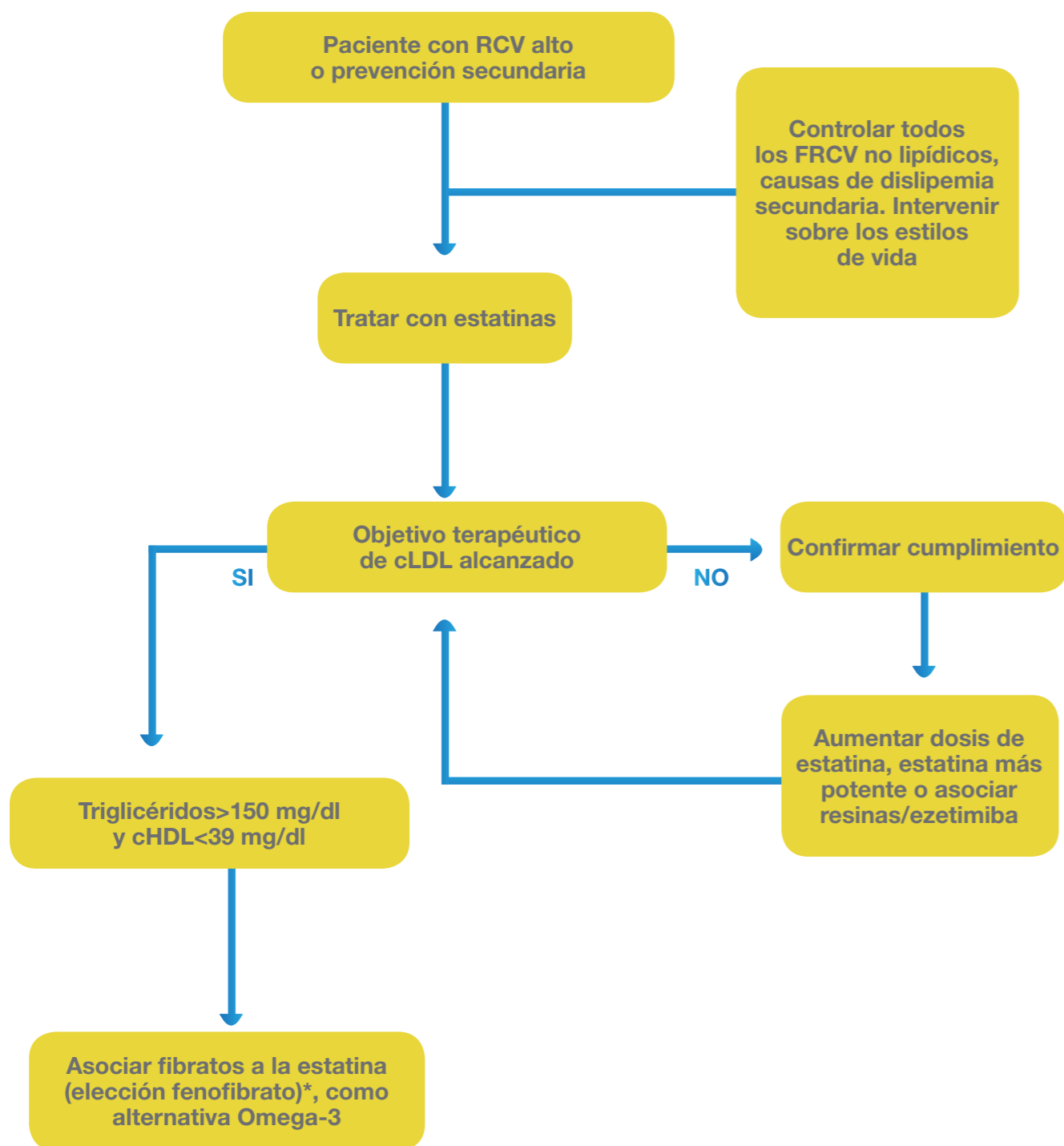
comercializado en España hasta hace poco en que se presentó asociado a laropirant, un inhibidor de las prostaglandinas para reducir la vasodilatación cutánea, responsable de más del 50% de los abandonos de tratamiento. A la luz de los dos últimos ECA realizados en tratamiento combinado con estatinas y nicotínico (AIM-HIGH) y con estatinas y nicotínico-laropirant (HPS2-TRIVE, pendiente de publicar tras su suspensión prematura) se debe considerar que el ácido nicotínico no tiene papel, al menos en combinación con estatinas, en la prevención CV de los pacientes con dislipemia.

### FUTUROS TRATAMIENTOS: INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA TRANSFERIDORA DE LOS ÉSTERES DE COLESTEROL (CETP)

Rechazado tolcetrapib tras los resultados del estudio ILLUMINATE, e interrumpido el ensayo clínico dal-OUTCOMES con el Dalcetrapid, algunos otros (Anacetrapib y Evacetrapib) se encuentran sometidos a ensayos clínicos. Son potentes elevadores de las concentraciones de cHDL, del orden del 35-70%, pero, a la vista de los resultados, la significación clínica de estos aumentos no es conocida todavía. La propuesta actual de tratamiento de un paciente con Dislipemia Aterogénica es la que aparece en el **Algoritmo 1** que sigue.

# 5 Abordaje farmacológico general del paciente con dislipemia

**Algoritmo1. Abordaje pacientes con Dislipemia Aterogénica propuesto por SEA, SEMERGEN, semFYC, SEMG**



**Resumen de la indicación de los fármacos hipolipemiantes en la población general**

Alteración	Fármaco de elección	Alternativo	Combinaciones
Aumento de cLDL TG <150 mg/dl y cHDL normal	Estatinas	Ezetimiba Resinas	Estatinas + Ezetimiba Resinas + Estatinas
Aumento de cLDL TG altos y/o cHDL bajo	Estatinas o fibratos**	Estatinas o fibratos**	Estatinas + Fenofibrato Fibratos + Ezetimiba Fibratos + Resinas* Estatina + AG Omega 3
TG elevados	Fibratos	AG omega 3	Fibrato + AG omega-3

\*Asociación permisible si los TG son menores de 200 mg/dl (2,3 mg/dl) y persiste un cLDL elevado.  
 \*\*Si los TG son menores de 400 mg/dl (4,5 mmol/l) usar estatinas; si su cifra es superior es obligado el uso de fibratos en monoterapia.  
 Tanto en **Prevención Primaria** como **Secundaria** las **Estatinas** son los **fármacos de elección** para el tratamiento de la **Hipercolesterolemia aislada y/o mixta** si en ésta predomina el aumento de colesterol.

**Descensos aproximados del cLDL con dosis habituales y máximas de estatinas en la población general**

Estatina	27%(**)	34%(**)	41%(**)	48%(**)	55%(**)
Pravastatina	20 mg	40 mg			
Fluvastatina	40 mg	80 mg			
Lovastatina	20 mg	40 mg	80 mg		
Simvastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg (*)	
Atorvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Rosuvastatina			5 mg	10 mg	20 mg
Pitavastatina		2 mg	4 mg		

(\*) Dosis no recomendada por la FDA. (\*\*) Porcentajes aproximados  
 Fuente: Modificada de Dislipemias. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria.  
 Guías de actualización Semfyc ediciones 2012.

\*Existen combinaciones fijas de Pravastatina y Fenofibrato en el mercado.

• Adaptado de Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: semFYC Ediciones; 2012

## 5 Abordaje farmacológico general del paciente con dislipemia

### Interacciones entre estatinas (Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina, Pitavastina) y otros fármacos\*

Riesgo aumentado de hepatopatía, miopatía y rabdomiolosis al asociar Fibratos (Usar sólo Fenofibrato)
Riesgo aumentado de hepatopatía, miopatía y rabdomiolosis al asociar Ciclosporina (Si inevitable usar Pravastatina)
Riesgo aumentado de hepatopatía, miopatía y rabdomiolosis al asociar Eritromicina y Claritromicina (excepto con Pravastatina)
Riesgo aumentado de hepatopatía, miopatía y rabdomiolosis al asociar Ketoconazol e Itraconazol (excepto con Pravastatina y Fluvastatina)
Riesgo aumentado de hepatopatía, miopatía y rabdomiolosis al asociar Inhibidores de la proteasa (Aprenavir, Saquinavir...) (excepto con Pravastatina y Fluvastatina)
Riesgo aumentado de hepatopatía, miopatía y rabdomiolosis al asociar Diltiacem y Verapamilo (excepto con Pravastatina, Fluvastatina y Rosuvastina)
Riesgo aumentado de hepatopatía, miopatía y rabdomiolosis al asociar Amiodarona y Fluoxetina (excepto con Pravastatina y Rosuvastina)
Con Fluvastatina y AINE aumento de riesgo de gastropatía y nefrotoxicidad
Con Lovastatina, Simvastatina, Fluvastatina y Atorvastatina asociadas a Digital pueden aumentar los niveles de la digital
Con Lovastatina asociada a Tiroxina puede aumentar el efecto de la de Tiroxina
Con antiocoagulantes (ACO) puede aumentar el sangrado (excepto con Pravastatina)
Con resinas la efectividad de las estatinas es menor
La absorción de Simvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina y Rosuvastatina no se afecta por los alimentos
<b>SON FACTORES predisponentes PARA PADECER miopatía por estatinas:</b> Edad avanzada. Sexo femenino. Patología asociada. Hipotiroidismo. FG < 60 mg/min. Insuficiencia hepática. Ingesta excesiva de alcohol. E interacciones con otros fármacos.

(\*) Pravastatina y Simvastatina son las estatinas menos diabetogénicas



### Resumen

- Las estatinas son los fármacos que han demostrado, de manera más consistente, eficacia en la reducción de accidentes cardiovasculares y de la mortalidad de origen cardiovascular en pacientes con dislipemia.
- No se disponen de ensayos clínicos específicos llevados a cabo en pacientes con dislipemia aterogénica, por lo que las recomendaciones proceden de estudios “post hoc”.
- En el paciente con dislipemia aterogénica, el objetivo primario sigue siendo el control del colesterol y c-LDL con estatinas.
- En el paciente con dislipemia aterogénica que, a pesar de tener cLDL o c-noHDL en objetivo terapéutico, persistan cifras elevadas de TG o bajas de cHDL se debe asociar fenofibrato. El fibrato de elección para asociarlo a una estatina es el fenofibrato (como alternativa bezafibrato).

# 6 Seguimiento de los pacientes con Dislipemia Aterogénica

## 6.1. Criterios de seguimiento en Atención Primaria

**El seguimiento de los pacientes con dislipemia aterogénica en tratamiento con hipolipemiantes es el mismo que hay que realizar en los pacientes con hipercolesterolemia.**

Los pacientes con dislipemia aterogénica, como se ha señalado, suelen ser pacientes de alto riesgo cardiovascular por lo que el objetivo primario del tratamiento es el cLDL, y una vez conseguido este, en presencia de hipertrigliceridemia se debe lograr el objetivo de control de colesterol no-HDL. **Para el correcto seguimiento de estos pacientes se debe realizar un perfil lipídico completo y calcular el colesterol no-HDL, el perfil hepático (transaminasas) y renal cada 3 meses cuando el paciente no esté controlado y/o realicemos modificaciones en el tratamiento.** Si las transaminasas son > 3 veces del límite superior de la normalidad se debe suspender la terapia hipolipemiente. Adicionalmente se debe interrogar siempre sobre la existencia de mialgias y otras alteraciones musculares. Ante su presencia, debemos descartar otras causas y solicitar la CPK. Si la CPK es > 10 veces el límite superior de la normalidad debemos suspender la terapia hipolipemiente. Entre 3-10 deberemos individualizar.

**Cuando los pacientes alcancen los objetivos de control se realizará un perfil lipídico, hepático y renal cada 6 meses.**

Los pacientes con dislipemia aterogénica suelen requerir en la mayoría de los casos terapia combinada, por lo que se deben extremar las precauciones por la mayor probabilidad de efectos adversos, con controles más estrictos, cada 3 meses, siguiendo las recomendaciones de la tabla 1.

**Tabla 1. Precauciones a tener en cuenta en la terapia combinada**

• Función renal normal
• Vigilar las posibles interacciones con otros fármacos
• Comenzar con dosis bajas
• Determinar periódicamente (cada 3 meses) las transaminasas y la CK
• Retirar la terapia si las transaminasas se elevan más de 3 veces del valor normal
• Retirar la terapia si la CK se eleva más de 10 veces el valor normal
• Si aparecen mialgias con CK normal descartar otras causas

## 6.2. Cumplimiento y adherencia al tratamiento

**Una de las claves de nuestro ejercicio en Atención Primaria es el seguimiento del paciente.** Con él se garantiza el cumplimiento y adherencia al tratamiento prescrito. **La falta de cumplimiento es uno de los principales factores responsables en las diferencias entre los resultados de los ensayos clínicos y la efectividad real encontrada en la práctica clínica diaria, y contribuye a un control insuficiente de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).**

El tratamiento sobre la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, constituyen los principales factores de riesgos metabólicos modificables requiere una intervención efectiva que lleva implícito un cumplimiento del tratamiento farmacológico (adhesión, concordancia o intensidad de uso). **El incumplimiento terapéutico a largo plazo es uno de los problemas más importantes con el que nos enfrentamos en el tratamiento de las enfermedades crónicas en la práctica clínica;** puesto que se disminuye la eficiencia sanitaria, con una falta de consecución de objetivos de tratamiento y un aumento de los costes sanitarios asociados.

**Con el seguimiento en las revisiones periódicas se actualiza permanentemente el plan de la atención médica y aumentamos el grado de compromiso del enfermo crónico con sus dolencias.** El examen detallado de sus problemas de salud y pruebas complementarias y la revisión de los tratamientos prescritos nos informará de lo que hace y de lo que no hace el paciente.

Para valorar el cumplimiento terapéutico se dispone de métodos directos o indirectos de evaluación. Los métodos directos se basan en determinar los niveles terapéuticos, mediante analítica de sangre y orina, y no siempre están al alcance de la Atención Primaria. Entre los métodos indirectos destacan el recuento de formas farmacéuticas sobrantes, el control de la dispensación, los cuestionarios para declaraciones del paciente mediante entrevistas, los sistemas de monitorización electrónica o la revisión de registros de farmacia, siendo estos últimos los más utilizados.

**Como causa de baja adherencia a un tratamiento crónico destaca la ausencia de síntomas, el temor a las reacciones adversas y el desconocimiento de los riesgos derivados de la propia enfermedad. En el caso de las dislipemias que prácticamente, salvo que las cifras sean muy elevadas, cursan sin síntomas, el grado de cumplimiento habitualmente es menor.** Se han identificado diversas estrategias que mejoran la adherencia y, en consecuencia, los resultados terapéuticos: disminución de la complejidad del tratamiento, administración de información verbal y escrita, mejora de la comunicación médico-paciente. La combinación de varias intervenciones ha mostrado una mayor eficacia.

## 6 Seguimiento de los pacientes con Dislipemia Aterogénica

Algunos autores han estudiado el grado de cumplimiento terapéutico del tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial leve-moderada, y/o hipercolesterolemia, en situación de práctica clínica habitual. En más de 9.000 pacientes hipertensos y/o dislipémicos adscritos a cuatro centros de Atención Primaria de Cataluña, se concluyó que los pacientes dislipémicos muestran un peor cumplimiento que los hipertensos, y que la dislipemia es un factor que empeora el cumplimiento global en los pacientes hipertensos. **Las características del sujeto, la actitud del médico, el grado de seguimiento, el tipo de fármaco empleado y la simplicidad del tratamiento se asocian a un mejor cumplimiento terapéutico.**

En un estudio transversal multicéntrico en 17 Comunidades Autónomas para conocer el grado de control de pacientes dislipémicos asistidos en Atención Primaria y evaluar su riesgo cardiovascular y los factores que se asocian al mal control, se pudo comprobar que **el grado de control disminuye conforme aumenta el riesgo cardiovascular, también la coexistencia de otros factores de riesgo se asocian a un peor control de la dislipemia.** Por tanto, es importante reseñar el valor añadido que tiene el control de las dislipemias cuando existen otros factores de riesgo. La hipertensión y la dislipemia son factores de riesgo fundamentales susceptibles de intervención y, de esta forma, cuando se controlan ambos, el riesgo se minimiza.

### Estrategia y Plan de Seguimiento

#### Explicación y educación sanitaria:

El paciente tiene que recibir después del diagnóstico una explicación fisiopatológica de lo que le pasa y por el qué en términos comprensibles, así como del tratamiento que vamos a prescribirle, siguiendo la Ley de Autonomía del paciente.

#### Negociación:

Una vez que el paciente se ha enterado de su problema de salud hay que negociar con él unos objetivos terapéuticos en cada una de las prescripciones realizadas. En ocasiones hay que fijar unos objetivos fácilmente alcanzables para poder “engancharse” al paciente y en sucesivas visitas ser más riguroso.

#### Periodicidad de los controles:

La periodicidad de los controles depende del riesgo cardiovascular global del paciente y del grado de respuesta a las medidas instauradas. Estos objetivos tienen que contener el calendario de visitas tanto a la enfermera como a los médicos de familia.

#### Modificación de hábitos de vida:

Las recomendaciones tienen que incluir la modificación de los hábitos de vida, insistiendo en aquellos que pueden ser más perjudiciales para el paciente.

#### Facilitar la prescripción:

Con la informatización de las consultas resulta más fácil hacer el tratamiento hasta la visita siguiente. La receta electrónica facilita más esta labor y se puede programar hasta cada revisión.

#### Verificar la toma y felicitar por los éxitos alcanzados:

En cada revisión tenemos que verificar que el paciente ha seguido las recomendaciones prescritas.

### Cronología del Seguimiento de los Pacientes Dislipémicos según el Riesgo Cardiovascular

	Variables en observación	Periodicidad	Análisis a realizar
<b>Riesgo cardiovascular muy alto/alto (prevención secundaria y riesgo equivalente)</b>	Evolución clínica, valoración de comorbilidades, control de peso, consecución de objetivos, cumplimiento terapéutico, posibles efectos secundarios, interacciones medicamentosas, ajustes de medicación y reforzar consejos.	2-3 meses en pacientes estables y 1 mes si es necesario hacer ajustes.	Perfil lipídico a los 6 meses en situación idónea y a los 3 meses si no se han alcanzado objetivos. Perfil hepático a los 2-3 meses. La CK, sólo si se sospecha enfermedad muscular o miotoxicidad.
<b>Riesgo moderado</b>	Control de peso, consecución de objetivos, cumplimiento terapéutico, posibles efectos secundarios, interacciones medicamentosas. Educación sanitaria.	A los 4 ó 6 meses en situación estable, y a los 3 ó 4 en periodos de ajuste.	Perfil lipídico a los 6-12 meses en situación idónea, y a los 3 meses si no se han alcanzado objetivos. Perfil hepático y CK, sólo si el paciente toma estatinas.
<b>Riesgo bajo</b>	Control de peso y educación sanitaria.	A los 6-12 meses.	Perfil lipídico a los 12 meses.

Existe suficiente arsenal farmacológico para que el médico general y de familia, en el seguimiento del paciente, pueda decidir lo que más le conviene en cada revisión y alcanzar los objetivos fijados. De no ser así, tendrá que derivar al paciente a la Atención Especializada.

### 6.3 Inercia clínica

En el estudio EUROASPIRE III se ha constatado que el control de los factores de riesgo, tal y como se preconiza en las guías, es inadecuado, con porcentajes elevados de pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos. En los pacientes con alto riesgo cardiovascular, sólo el 30,6% de los tratados con hipolipemiantes se encuentran adecuadamente controlados. Y eso a pesar de que cada vez más se incrementa el empleo de fármacos, pero –aún en estas condiciones- todavía **queda un significativo porcentaje de individuos susceptibles de tratamiento que no son tratados, susceptibles de emplear mayor dosis sin que se llegue a emplear, o susceptibles de emplear tratamientos combinados sin que se prescriban.**

En el estudio HISPALIPID realizado en España con más de 33.000 pacientes, se constató que el médico sobreestima el grado de control, lo que puede contribuir a una menor consecución de los objetivos terapéuticos. Así, el 44 % de los médicos consideran que sus enfermos se encuentran controlados, cuando sólo el 32% de ellos lo están de forma objetiva.

En consecuencia, **es preciso identificar aquellos factores que puedan condicionar la práctica clínica en la que, quizás, no se inician intervenciones terapéuticas que pudieran estar indicadas.** Estas “lagunas” en nuestra práctica clínica son responsables de la distancia

## 6 Seguimiento de los pacientes con Dislipemia Aterogénica

que media entre las evidencias disponibles y nuestra práctica clínica habitual en unas circunstancias concretas. El término de inercia terapéutica se ha empleado para definir este fenómeno. **Vencer la inercia terapéutica requiere un esfuerzo personal y unas condiciones adecuadas, que permitan trasladar las mayores y mejores evidencias científicas a nuestra práctica clínica, tanto en la fase diagnóstica como en la terapéutica.**

**La inercia “clásica” se traduce en que un determinado tratamiento no se inicia, o no se intensifica, aún estando indicado.** Es, por tanto, y en su origen, una “resistencia” al cambio en el tratamiento, aunque posteriormente se ha generalizado el concepto al de inercia clínica que puede afectar no sólo a los aspectos terapéuticos. Es muy característica de las situaciones clínicas que no producen síntomas o manifestaciones clínicas, como puede ser el caso de las dislipemias. Son muy variadas las circunstancias responsables de la inercia clínica, como lo son –en consecuencia– las medidas que pueden permitir vencerla. Frecuentemente es atribuida al paciente, pero el propio médico, y las circunstancias en las que se produce la asistencia médica, pueden ser una causa muy común.

**Abordar la inercia terapéutica requiere: reconocer el beneficio de tratar al paciente consiguiendo los objetivos terapéuticos predefinidos, la asunción de tratamientos complejos cuando sean precisos para tratar diferentes problemas simultáneamente, y la consecución de una estructura y organización rutinaria que permita el manejo efectivo de los problemas.** Es por esto que la formación y el empleo de las guías clínicas suele ser una apuesta correcta para reducir la inercia terapéutica.

**Es imprescindible asumir que la intensificación del tratamiento o el tratamiento combinado con fármacos hipolipemiantes es lo que puede mejorar la consecución de objetivos terapéuticos en el tratamiento de las dislipemias en la mayoría de las ocasiones.** Esto es particularmente importante en los individuos con alto riesgo cardiovascular que, normalmente, van a llegar a requerir tratamientos con varios fármacos para hacer frente a LDL o a otras fracciones lipídicas, debido a la coexistencia de distintos patrones del perfil lipídico.

Sin embargo, la inercia terapéutica que impide el control de las dislipemias es muy considerable. **Tanto en atención primaria como en especializada, la percepción del médico tiende a infravalorar la dislipemia, a menos que las alteraciones lipídicas sean muy llamativas.** Y eso impide intensificar o combinar los fármacos en el tratamiento hipolipemiante a pesar de la existencia clara y creíble de guías clínicas accesibles. En España se ha calculado la inercia terapéutica (IT) y se considera una tercera parte de nuestros pacientes precisarían un cambio de medicación (en dosis, fármaco, o combinación) que no se hace.

En pacientes con cardiopatía isquémica, la inercia terapéutica en el campo del tratamiento hipolipemiante puede llegar a afectar al 43 % de los casos. También lo es en pacientes con

antecedentes de accidentes cerebrovasculares. **En los enfermos en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular resultan especialmente preciso minimizar el efecto de la inercia terapéutica,** teniendo en cuenta la exigencia que marcan las guías clínicas para la consecución de objetivos terapéuticos concretos en el perfil lipídico. Un trabajo reciente ha demostrado que los tratamientos que comienzan durante la hospitalización son un momento especialmente oportuno para iniciar o reforzar el tratamiento idóneo.

Finalmente, otro factor determinante de la inercia terapéutica en el tratamiento hipolipemiante es el nivel de lípidos considerado. Cuanto mayor es el trastorno lipídico, menor es la inercia. Probablemente ello es debido a que el médico considera más justificado emplear, desde el inicio, dosis máximas del fármaco, o tratamientos más agresivos. Este fenómeno puede ser aprovechable para disminuir la inercia en los pacientes con mayor riesgo derivado de un factor lipídico intenso.

**La actitud y participación del médico es fundamental para vencer la inercia terapéutica y conseguir una correcta adherencia al tratamiento por parte del paciente.** En un estudio reciente, en el que se ha recopilado la información sobre los estudios de intervención para mejorarla, ha permitido identificar que son distintos los factores que pueden contribuir a esta mejora, la adherencia al tratamiento se puede mejorar hasta en un 25%. **Las intervenciones más favorables parten del refuerzo y recuerdo del tratamiento al paciente, la simplificación del tratamiento, y la educación e información del paciente.** En una revisión sistemática de la Cochrane también se insiste en que un estrecho seguimiento de los pacientes permite el mantenimiento de medidas intensificadas para el tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

Aún así, y a pesar del conocimiento de los factores relacionados, de las posibilidades terapéuticas a nuestro alcance, la realidad es tozuda y **la inercia terapéutica en el tratamiento hipolipemiante sigue siendo un problema severo.** Se ha calculado que hasta el 90% de los pacientes pueden no recibir de forma adecuada un tratamiento intensivo para el control del perfil lipídico; y que –de hecho– la inercia terapéutica en los médicos es superior para tratamientos conducentes a tener controlada la dislipemia, que en aquellos que buscan el control de la hipertensión o de la diabetes mellitus.

### 6.4 Criterios de derivación de la Dislipemia Aterogénica

**Los criterios de derivación en la DA son similares a los de cualquier otro tipo de dislipemia.** Los médicos de familia son los que en principio deben asumir el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes pero podrían considerarse criterios de derivación a Unidades de Lípidos, Endocrinología, Medicina Interna, etc. según la organización y posibilidades de cada área sanitaria (tabla 4).

**Tabla 4. Criterios de derivación a Unidades Especializadas**

- Cuando sean necesarias pruebas complementarias que no se puedan realizar desde atención primaria (AP) (ecografía carotídea, estimación de grosor íntima-media de la carótida, determinación de calcio coronario, estudios genéticos...)
- Cuando siendo pacientes cumplidores del tratamiento no farmacológico como farmacológico, no se consiguen los objetivos terapéuticos tras un año de tratamiento
- Si son pacientes intolerantes a los fármacos hipolipemiantes, sobre todo estatinas, y precisan asociaciones de fármacos con efectos secundarios de difícil control en AP. (Necesidad de triple terapia)
- Cuando sean pacientes asintomáticos que presenten alteraciones en la analítica de control, transaminasas multiplicadas por 3 veces los valores normales de referencia, CK > 5 veces y persistan aun realizando el cambio del fármaco
- Pacientes con mala adherencia al tratamiento que pueden beneficiarse de programas específicos de enfermería especialmente entrenada cuando no existan en AP
- Pacientes trasplantados, con IR y/o hepática severa, inmunodeficiencia y que reciban tratamiento con fármacos de dispensación hospitalaria y por tanto con mayor incidencia de interacciones farmacológicas

**En cualquier caso los criterios de derivación dependerán de las posibilidades materiales y técnicas del médico de familia, de las características del paciente y de lo que pueda ofrecer el servicio de referencia de cada área en función de su dotación y actividades.**

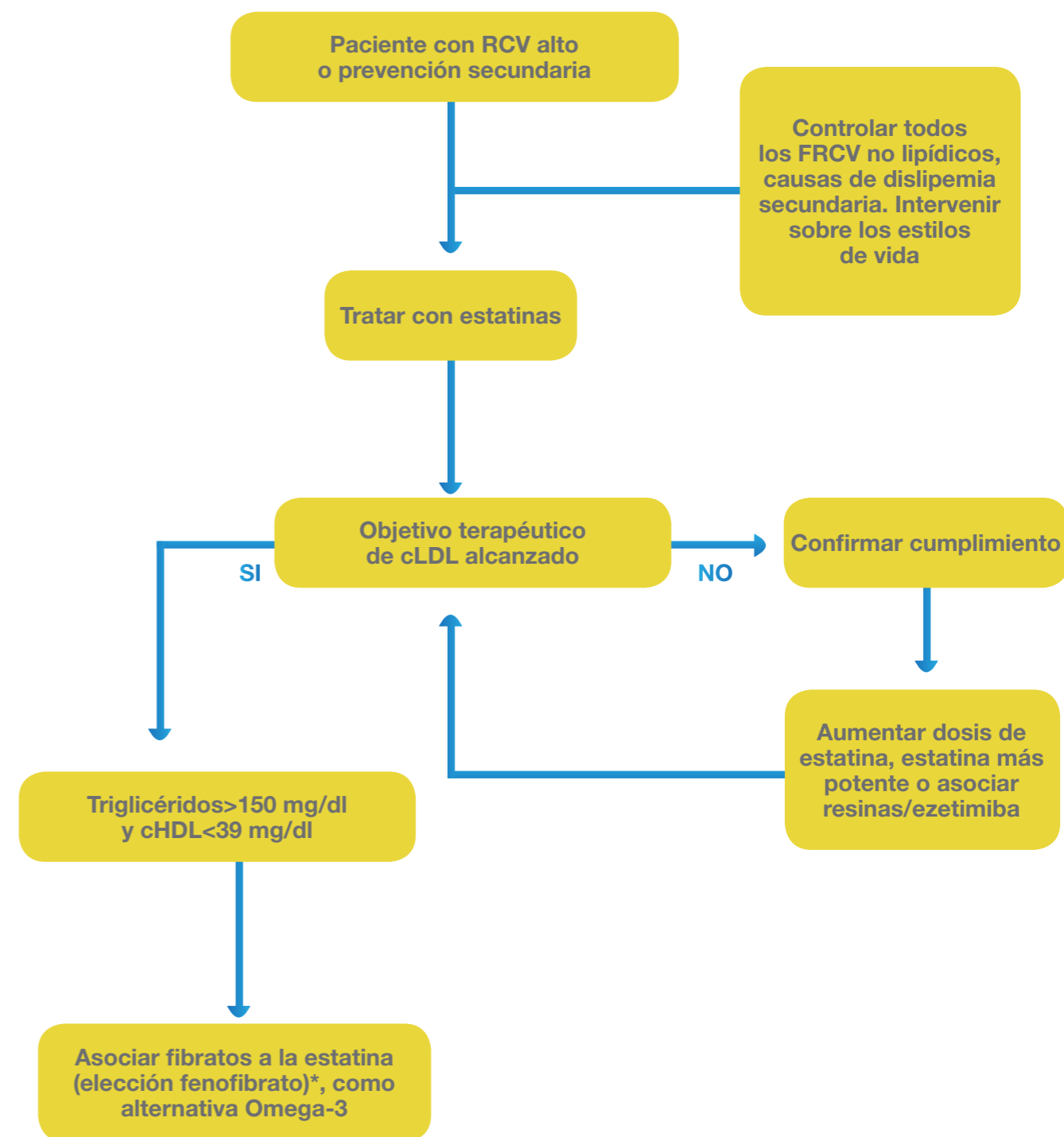
# 7 Recomendaciones para el manejo de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria

- En la búsqueda de una mejor asistencia referente a la detección, tratamiento y control de las dislipemias, tiene especial consideración el caso de la dislipemia aterogénica (DA). Se caracteriza por el aumento de triglicéridos, el descenso del cHDL, y un fenotipo de partículas de LDL pequeñas y densas (especialmente aterogénico), con un aumento de partículas remanentes y de apo B. La concentración de LDL puede estar normal o solo moderadamente elevada.
- La DA se acompaña de un riesgo cardiovascular elevado (alto/muy alto), por lo tanto es muy prevalente en pacientes con diabetes tipo 2, con síndrome metabólico u obesidad visceral, y con insuficiencia renal crónica. Además, en los pacientes en tratamiento hipocolesterolemizante, en los que las estatinas no eliminan el riesgo vascular asociado al aumento de triglicéridos o al descenso de cHDL, es preciso controlar la dislipemia aterogénica (niveles de triglicéridos y de cHDL, y no sólo de cLDL) si queremos abordar el control de una parte importante del riesgo residual de origen lipídico que tiene especial impacto en las complicaciones macrovasculares y microvasculares del paciente diabético.
- Para la detección de la DA se aconseja la búsqueda de casos en las circunstancias antes señaladas, mediante una determinación lipídica completa (colesterol total, cLDL, cHDL, triglicéridos) y el cálculo del colesterol-no-HDL (incluye todas las lipoproteínas que contienen ApoB: LDL, IDL, VLDL, remanentes de QM y Lp(a)). Es conveniente realizar, al menos, dos determinaciones lipídicas diferentes previas al diagnóstico de la dislipemia, separadas por un intervalo superior a una semana e inferior a los tres meses, y realizar una tercera determinación cuando las diferencias existentes sean superiores a un 25% para el colesterol total o a un 65% para los triglicéridos. También es útil el empleo cotidiano de índices aterogénicos, que ayudan mejorar la predicción de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica habitual, especialmente el empleo habitual de los cocientes CT/cHDL y la relación cLDL/cHDL; y en la dislipemia aterogénica los cocientes cLDL/apo B y el cociente TG/cHDL para en la detección de LDL pequeñas y densas.
- El control de los factores de riesgo lipídicos en Atención Primaria es el paradigma de la prevención clínica. Todo paciente debe recibir consejos para modificar su estilo de vida encaminados al control del peso corporal, la realización de ejercicio físico y la cesación del tabaquismo, en su caso.
- Específicamente, tales hábitos de vida tienen un efecto favorable incrementando el cHDL y reduciendo los triglicéridos, al margen de su efecto global sobre el resto de parámetros metabólicos.
- Se recomienda, a tal efecto, una dieta de tipo mediterráneo: rica en grasas monoinsaturadas, proteínas vegetales, frutas y verduras, cereales integrales y pescado; con bajo-moderado consumo de alcohol y de carnes rojas, que ha demostrado su eficacia de manera consistente.
- No obstante, a pesar de la modificación del estilo de vida mediante hábitos saludables, las medidas pueden ser insuficientes para el control de la dislipemia aterogénica por lo que se debe realizar una intervención farmacológica cuando esto ocurra, sobre todo en pacientes con moderado/alto/muy alto riesgo.
- Las estatinas son los fármacos que han demostrado de manera más consistente una notable eficacia en la reducción de accidentes cardiovasculares, así como de la mortalidad de origen cardiovascular en pacientes con dislipemia, por su sobresaliente efecto hipocolesterolemizante. Los fibratos, por el contrario, son los fármacos hipotrigliceridizantes por excelencia, con un significativo incremento del cHDL.
- Por tanto, en el paciente con DA, el objetivo primario sigue siendo el control del colesterol y c-LDL con estatinas. Pero, como quiera que los niveles de triglicéridos superiores a 150 mg/dl en la población general y superiores a 100 mg/dL en pacientes con enfermedad coronaria, así como el síndrome de cHDL bajo, se relacionan con la aparición de eventos coronarios, es preciso considerar como un objetivo secundario el tratamiento de la dislipemia aterogénica en estos pacientes, con tratamiento combinado, llegado el caso. Además, en el paciente con DA que, a pesar de tener cLDL o c-noHDL en objetivo terapéutico, persistan cifras elevadas de triglicéridos o bajas de cHDL también se debe asociar tratamiento farmacológico.
- El fibrato de elección para asociarlo a una estatina es el fenofibrato. La decisión de asociarlo a una estatina para el tratamiento de la DA puede seguir el árbol de decisiones que se acompaña (Algoritmo 1).
- El seguimiento de los pacientes con DA en tratamiento con hipolipemizantes es el mismo que hay que realizar en los pacientes con hipercolesterolemia; y realizar un perfil lipídico completo (calculando el colesterol no-HDL), un perfil hepático (transaminasas) y renal cada 3 meses cuando el paciente no esté controlado y/o realicemos modificaciones en el tratamiento. Cuando los pacientes alcancen los objetivos de control se realizará un perfil lipídico, hepático y renal cada 6 meses.

## 7 Recomendaciones para el manejo de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria

- Con el seguimiento en las revisiones periódicas:
  - Se actualizará permanentemente el plan de la atención médica
  - Aumentamos el grado de compromiso del enfermo
  - Mejorará la adherencia al tratamiento y el cumplimiento terapéutico
  - Se vencerá el grado de inercia terapéutica que siempre existe en el manejo de los problemas crónicos y asintomáticos.
- Es imprescindible asumir que la intensificación del tratamiento o el tratamiento combinado con fármacos hipolipemiantes es lo que puede mejorar la consecución de objetivos terapéuticos en el tratamiento de las dislipemias en la mayoría de las ocasiones.
- Los criterios de derivación de los pacientes con DA a las unidades especializadas son similares a los de cualquier otro tipo de dislipemia. Los médicos de familia son los que en principio deben asumir el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes pero podrían considerarse criterios de derivación a Unidades de Lípidos, Endocrinología, Medicina Interna, etc., los siguientes:
  - a) Cuando sean necesarias pruebas complementarias
  - b) Cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos tras un año de tratamiento
  - c) Si son pacientes intolerantes a los fármacos hipolipemiantes
  - d) Cuando sean pacientes asintomáticos que presenten alteraciones en la analítica de control
  - e) Pacientes con mala adherencia al tratamiento
  - f) Pacientes trasplantados, con insuficiencia renal y/o hepática severa, inmunodeficiencia y que reciban tratamiento con fármacos de dispensación hospitalaria

**Algoritmo1. Abordaje pacientes con Dislipemia Aterogénica propuesto por SEA, SEMERGEN, semFYC, SEMG**



\*Existen combinaciones fijas de Pravastatina y Fenofibrato en el mercado.

• Adaptado de Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amezcua JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: semFYC Ediciones; 2012

# 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán J, Saín de Baranda P, Ortín EJ. Guía para la prescripción de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular. SEH – LELHA. 2010.
2. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia*. 2006; 49(4):755-65.
3. Alagona P. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *Am J Manag Care*. 2009; 15: S65-S73.
4. Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: semFYC; 2012.
5. Arocha Rodulfo JI, Ponte Negretti CI, Ablan Candia F. Triglicéridos en ayunas y posprandiales, y su contribución al estudio del riesgo cardiometabólico. *Clin Invest Arterioscl*. 2009;21(6):290-7.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998; 19 (Supp A):A2-11
7. Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome. Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Int J Obes*. 2008;32:S11-S16.
8. Assmann G and Schulte H. Relation of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglycerides to Incidence of Atherosclerotic Coronary Artery Disease (the PROCAM Experience). *Am J Cardiol*. 1992;70:733-737.
9. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implication for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996; 124 Suppl: S11-S20.
10. Ayyobi AF, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2003; 92 (4A):27J-33J.
11. Barter PJ, Gotto AM, LaRosa JC, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
12. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:2089.
13. Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, et al. HISPALIPID Study Group Investigators. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis*. 2006; 188: 420-4.
14. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007; 298:309-316.
15. Barter Ph, Gotto AM, La Rosa JC, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1301-10.
16. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004;95: 764-772.
17. Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. *J Clin Lipidol*. 2012 Nov; 6(6):524-33.
18. Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, et al. Diccionario de Ensayos Clínicos, Metaanálisis y Revisiones Sistemáticas en el tratamiento y control de las dislipemias. Madrid. EDIMSA SA. 2011.
19. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2008; 31:811-22.
20. Bucher HC, Hengstler P, Pchindler C, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2002, 112: 298-304.
21. Byrnes PD. Why haven't I changed that? Therapeutic inertia in general practice. *Aust Fam Physician*. 2011; 40: 24-8.
22. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J*. 2005; 150:859-70.
23. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32 (11):1345-61.
24. Calañas-Continente A.J, Bellido D. Bases científicas de una alimentación saludable. *Rev Med Univ Navarra*. 2006; 50: 7-14.
25. Campillo Álvarez JE. Monografía: Dieta y ejercicio físico en el tratamiento del síndrome metabólico. Abordaje integral del paciente con síndrome metabólico. Madrid. Sociedad Española de Medicina General. 2006; 184-194.
26. Cassidy A, Mukamal KJ, Liu L, et al. High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. *Circulation*. 2013; 127: 188-96.
27. Catapano AL. Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 431-47.
28. Cerrillo Valentín, M I. Monografía: Epidemiología y prevención del tabaquismo. Abordaje integral del paciente con síndrome metabólico. Sociedad Española de Medicina General. Madrid. 2006; 184-194.
29. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1345-61.
30. Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL. Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting. *J Manag Care Pharm*. 2008; 14(8):S3-28.
31. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, et al. EURIKA Investigators. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19:541-50.
32. Davis MD, Fisher MR, Gagnon RE, et al. Risk Factors for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy and Severe Visual Loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 233-252.
33. De Pablos V, MA, Hernández L, et al. Valoración de la inercia terapéutica en el tratamiento hipolipemiante de pacientes con alto riesgo cardiovascular seguidos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2012; 44: e14-e15.
34. Denke, MA. Weighing in before the fight: low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B as the best predictor for coronary heart disease and the best measure of therapy. *Circulation*. 2005; 112:3368.
35. Després JP, Lemieux I, Dagenais G, et al. Evaluation and management of atherogenic dyslipidemia: beyond low-density lipoprotein cholesterol. *CMAJ*. 2001; 145: 1331-3.
36. Ebrahim S, Smith GD. Systematic Review of randomized controlled trials of multiple risk factor intervention from preventing of coronary heart Disease. *BMJ*. 1997; 314:1666-74.
37. Egocheaga Cabello I. Tratamiento farmacológico de las dislipemias. Abordaje integral del paciente con síndrome metabólico. Madrid. Sociedad Española de Médicos Generales. 2006: 267-288.
38. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009; 302(18):1993-2000.
39. Eren E, Yilmaz N, Aydin O. High Density Lipoprotein and it's Dysfunction. *Open Biochem J*. 2012; 6:78-93.
40. European Medicines Agency. Review of nicotinic acid and related substances started [press release]. 2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nicotinic\\_acid/human\\_referral\\_prac\\_000020.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nicotinic_acid/human_referral_prac_000020.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
41. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
42. Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, et al. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1642-1648.
43. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007; 356:2388-98.
44. Getz GS, Reardon Ca. High-density lipoprotein function in regulating secretion: possible relevance to metabolic syndrome. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1497-1499.
45. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19: 221-30.
46. Giugliano D, Esposito K. Clinical Inertia as a Clinical Safeguard. *JAMA*. 2011; 305: 1591-1592.
47. Goldberg KC, Melnyk SD, Simel DL. Overcoming inertia: improvement in achieving target low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Manag Care*. 2007;13: 530-4.
48. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipemias-time for reassessment. *New Eng J Med* 2011; 365: 481-4. HPS2-TRIVE Results. Disponibles en: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/thrive/>
49. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, et al. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 286-94.



50. Göran K Hanson, MD. Mechanisms of disease. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005; 1684-1695.
51. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison JR, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989; 79: 8-15.
52. Guallar E, Banegas JR, Blasco-Colmenares E, et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in clinical practice settings across Europe - the EURIKA Study. *BMC Public Health*. 2011; 11: 704.
53. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65:551-8.
54. Guía de Práctica Clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr*. 2003; 50:1-38.
55. Hadjadj S, Duty-Bouhanick B, Bekherras A, et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2004; 30:43-51.
56. Hermans MP, Ahn SA, Rouseau MF. Log(TG)/HDL-C is related to both residual cardiometabolic risk and  $\beta$ -cell function loss in type 2 diabetes males. *Cardiovascular Diabetology*. 2010; 9:88.
57. Hermans MP, Ahn SA, Rouseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [Lo(TG)/HDL-C] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11:132.
58. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996; 3:213-219.
59. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008; 38-50.
60. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*. 2006; 332:752.
61. Indicadores de salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Ministerio de Sanidad y Política Social. <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2009.pdf>
62. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*. 2007; 298: 776-85.
63. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998; 97:1029-36.
64. Kannel WB. Status of risk factor and their consideration in antihypertensive therapy. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 80A-90A.
65. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006; 58: 342-374.
66. Kotseva K, Wood D, de Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009; 373: 929-40.
67. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17:530-40.
68. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2265-72.
69. Kraus W.E, Houmard J.A, Duscha B.D, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1483-1492.
70. Lázaro P, Murgo N, Aguilar D, et al. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Estudio Inercia. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63: 1428-1437.
71. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011; 28:1343-51.
72. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoprotein B, small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000; 102: 179-84.
73. LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
74. López Rodríguez I y Moldes Calvo C. Abordaje de las dislipemias. Guía de buena práctica clínica en dislipemias. Segunda Edición actualizada. Ministerio de Sanidad y OMC. 2009.
75. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic Retinopathy and Serum Lipoprotein Subclasses in the DCCT/EDIC Cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45:910-918.
76. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003; 22: 283-90.
77. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares PAPPs del 2012. *Aten Primaria*. 2012; 44 (supl. 1): 3-15.
78. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint Effects of Serum Triglyceride and LDL Cholesterol and HDL Cholesterol concentrations on Coronary Heart Disease Risk in the Helsinki Heart Study. Implication for Treatment. *Circulation*. 1992; 85:37-45.
79. Marín Ibáñez A, Bárcena Caamaño M, Fustero Fernández M.V, et al. Risk Factors for Cardiovascular and Ischemic Heart Disease in a Mediterranean Country: Preliminary Report of the Zaragoza Study (ZACARIS-I). *Clin Drug Invest*. 2002; 22.
80. Martí García JL. La prevención de la enfermedad coronaria. Guía práctica y estudios científicos sobre la prevención primaria coronaria. Madrid. 2007.
81. Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, et al. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr. Hosp*. 2002, 17: 271-278.
82. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, Del Barrio JL, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:1250-6.
83. Millán J, Alegría E, Guisjarro C, et al. Dyslipemia in diabetics treated with statins. Results of the Dyslipidemia International Study in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2012.
84. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala X. Riesgo residual vascular de origen lipídico. Estrategias para el tratamiento del riesgo residual por dislipemia aterogénica. *Clin Invest Arterioscl*. 2011; 236: 230-9.
85. Miller M, Cannon ChP, Murphy SA, et al. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:724-30.
86. Miller M, Seidler A, Moalemi A, et al. Normal triglyceride Levels and Coronary Artery Disease Events: The Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1252-7.
87. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, et al. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006 Jun 9; 98(11):1352-64. Review.
88. Missault L, Witters N, Imschoot J. High cardiovascular risk and poor adherence to guidelines in 11,069 patients of middle age and older in primary care centres. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17:593-8.
89. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:150-9.
90. Murphy AJ, Woolard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces de human monocyte inflammatory response. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 2071-2077.
91. Myers GL, Christenson RHM, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging Biomarkers for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2009; 55:2, 378-384.
92. Nainggolan L. Niacin/Laropiprant Products to Be Suspended Worldwide. *Medscape*. Jan 11, 2013.
93. National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. [Internet]. NICE; January 2006 [acceso 10/03/2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11564/33151/33151.pdf>
94. Neil HA; Cooper J, Betteridge DJ, et al. All-cause and cardiovascular mortality in treated patients with severe hypertriglyceridaemia: A long-term prospective registry study. *Atherosclerosis*. 2010; 211: 618-623.
95. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
96. Nordmann AJ, Zimmermann KS, Bucher HC, Shai I, et al. Meta-Analysis Comparing Mediterranean to Low-Fat Diets for Modification of Cardiovascular Risk Factors. *Am J Med*. 2011; 124: 841-51.
97. Pare, G, Anand, SS. Mendelian randomisation, triglycerides, and CHD. *Lancet*. 2010; 375:1584.

98. Pérez Escanilla F, Brair IM, Campillo Álvarez JE, et al. La salud de nuestros pueblos. Resultados de la primera investigación nacional. Madrid. MEDGEN SA. 2005.
99. Pérez-Jiménez P, Fuentes Jiménez F, Fernández de la Puebla RA, et al. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar. *Cardiovascular Risk Factors*. 2002; 11(3):174-183.
100. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines in Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of The European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635-1701.
101. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 825-834.
102. Pintó X, Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arterioscl*. 2000;12:267-84.
103. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005; 112:3375.
104. Podrez EA. Anti-oxidant properties of high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010 Jul; 37(7):719-25.
105. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769-1878.
106. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2010; 376:333-39.
107. Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation*. 2013 Feb 26; 127(8):891-904.
108. Rodríguez-Roca G, Listerri JL, Barrios V, et al. Grado de control de la dislipemia en los pacientes españoles asistidos en atención primaria. Estudio LIPICAP. *Clin Invest Arterioscl*. 2006; 18(6): 226-38.
109. Rye KA, Bursill CA, Lambert G, et al. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res*. 2009; 50 (suppl.): S195-S200.
110. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009 Jan; 157(1):111-117.
111. San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2008 [acceso 25/11/2010]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_433\\_Lipidos\\_compl\\_cast.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_433_Lipidos_compl_cast.pdf)
112. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115:450-8.
113. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (3):CD004371.
114. Schedlbauer A, Schroeder K, Fahey T. How can adherence to lipid-lowering medication be improved? A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. 2007; 24: 380-7.
115. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000, 102: 975-80.
116. Sicras Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Rejas Gutiérrez J, et al. Patrón de cumplimiento terapéutico de antihipertensivos y/o hipolipemiantes en pacientes hipertensos y/o dislipémicos en Atención Primaria. *An. Med. Interna*. 2006; 23 (8).
117. Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, et al. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol*. 2003; 91:1173-7.
118. Sniderman AD. Apolipoprotein B versus non-high-density lipoprotein cholesterol: and the winner is. *Circulation*. 2005; 112:3366.
119. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comisión de Lípidos y Lipoproteínas. Protocolo para la estandarización de la fase preanalítica en la medición de lípidos y lipoproteínas. *Química Clínica*. 2004; 23 (3) 137-140.
120. Srinivasan SR, Berenson GS. Apolipoproteins B and A-I as predictors of risk of coronary artery disease. *Lancet*. 2001; 358:2012.
121. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009; 119:1322-34.
122. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, et al. Glass TR, Bucher HC. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2005; 165:725-30.
123. Superko HR, King S III. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation*. 2008; 117:560-8.
124. Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl*. 2002; 3: 47-51.
125. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2013; 1.
126. Tenenbaum A and Fisman E. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11:140.
127. Tenenbaum A and Fisman E. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11:125.
128. The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365:2255-2267.
129. The Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA*. 2009; 302 (18):1993-2000.
130. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006; 259:481-92.
131. Tirosh, A, Rudich, A, Shochat, T, et al. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med*. 2007; 147:377.
132. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010; 375:1634-39.
133. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5: 41-48.
134. Van Bruggen R, Gorter K, Stolk R, et al. Clinical inertia in general practice: widespread and related to the outcome of diabetes care. *Fam Pract*. 2009; 26: 428-36.
135. Van Ganse E, Laforest L, Burke T, et al. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study. *Clin Ther*. 2007; 29:1671-81.
136. Varo Cenarruzabeitia JJ, Martínez Hernández JA y Martínez-González. M A. Beneficios de la actividad física y riesgos del sedentarismo. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121: 665-72.
137. Vega GL, Beltz WF, Grundy SM. Low density lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic and normolipidemic patients with coronary heart disease. *J Lipid Res*. 1985; 26:115-26.
138. Walldius G, Junger I, Aastveit A, et al. The apoB-apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between the plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42:1355-63.
139. Watts G, Karpe F. Republished review: triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. *Postgrad Med J*. 2011; 87: 776-82.
140. Wetterneck TB, Pak MH. Using clinical practice guidelines to improve patient care. *WMJ*. 2005; 104: 30-33.

Guía Clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento

# DISLIPEMIA ATEROGÉNICA en Atención Primaria

Con el aval científico de:



En colaboración con:

