

Dislipemias

Salvador Lou Arnal
Gustavo C. Rodríguez Roca

1. Últimas evidencias

Desde hace tiempo disponemos de sólidas evidencias que han demostrado el beneficio clínico derivado de la disminución terapéutica de las concentraciones plasmáticas de colesterol total (CT) y colesterol LDL (c-LDL) o lipoproteína de baja densidad, tanto en prevención primaria (estudios LRC-CPPT, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS) como secundaria (4S, CARE, LIPID, VA-HIT). Este beneficio se traduce en una reducción del riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales, siendo las estatinas los fármacos hipolipemiantes más efectivos en esa disminución del riesgo cardiovascular (RCV).

Los resultados de los ensayos clínicos realizados en los últimos años han aportado información adicional sobre la eficacia del tratamiento hipolipemiante con estatinas y su utilidad en determinadas poblaciones poco representadas en estudios previos (ancianos, mujeres, diabéticos, pacientes con CT normal o discretamente elevado).

Así, en el estudio PROSPER, realizado específicamente en pacientes de 70-82 años, se ha confirmado que la administración de 40 mg de pravastatina reduce la morbimortalidad coronaria tanto en prevención primaria como secundaria.

En el estudio HPS, realizado con simvastatina (40 mg) en prevención primaria (13%) y secundaria (87%) en 20.536 pacientes, se observó una reducción de la mortalidad total (12%), de los eventos coronarios mor-

tales y no mortales (27%), y de ictus (25%), que fue independiente del sexo, la edad y las concentraciones basales de c-LDL. Aproximadamente 3.500 pacientes (17% del total) presentaban una determinación basal de c-LDL inferior a 100 mg/dl antes de iniciar la toma de simvastatina o placebo; en este subgrupo, la reducción media del c-LDL de 97 mg/dl a 65 mg/dl en el grupo de tratamiento produjo una disminución del 25% en el riesgo relativo de enfermedad coronaria, que fue similar al efecto beneficioso observado en los que presentaban niveles basales de c-LDL superiores a 100 mg/dl. En un subestudio publicado posteriormente, realizado en 5.963 diabéticos, se documentan también los mismos beneficios tanto en prevención primaria como secundaria.

En el ASCOT se incluyeron 10.297 pacientes hipertensos con CT inferior a 250 mg/dl (82% en prevención primaria) y al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular (FRCV), comparándose 10 mg de atorvastatina con placebo; se produjo un descenso del 36% en el objetivo primario (infarto de miocardio no mortal y muerte por enfermedad coronaria), del 27% en los ictus mortales y no mortales, y del 29% en todos los eventos coronarios. Estos beneficios obligaron a interrumpir el estudio en su brazo hipolipemiante a los 3,3 años (duración prevista 5 años).

En el CARDS, realizado también con atorvastatina 10 mg frente a placebo, se incluyeron 2.838 pacientes diabéticos con c-LDL igual o inferior a 160 mg/dl y al menos otro factor de riesgo (HTA, retinopatía, micro o macroalbuminuria, tabaquismo); se observó una reducción del objetivo principal en un 37% (infarto mortal o no mortal, angina inestable o revascularización) y del ictus en un 48%, resultados que obligaron a la suspensión del estudio dos años antes

Tabla 15. Criterios diagnósticos de dislipemia

Colesterol total	< 200 mg/dl 200-239 mg/dl > 240 mg/dl	Deseable Límitrofe alto Alto
Colesterol LDL	< 100 mg/dl 100-129 mg/dl 130-159 mg/dl 160-189 mg/dl > 190 mg/dl	Óptimo Normal ligeramente elevado Límitrofe alto Alto Muy alto
Colesterol HDL	< 40 mg/dl > 60 mg/dl	Bajo Alto
Triglicéridos	< 150 mg/dl 150-159 mg/dl 200-499 mg/dl > 500 mg/dl	Normal Normal alto Alto Muy alto

Fuente: Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-2497.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

de su finalización prevista. El 26% de los pacientes incluidos en el estudio tenía una concentración basal de c-LDL inferior a 100 mg/dl, y en este subgrupo se observó una reducción del 26% en los eventos cardiovasculares mayores.

Estos ensayos han venido a confirmar que el beneficio clínico del tratamiento con estatinas está relacionado con el nivel de RCV existente y la cuantía de la reducción del colesterol, y que además es independiente de los niveles basales de CT y c-LDL, ya que se mantiene incluso con niveles de colesterol basales situados en la media de la población o inferiores a ésta.

Las posibles ventajas del tratamiento intensivo hipolipemiente han sido también objeto de diversos estudios. Así, en el REVERSAL y en el ARBITER se compararon 80 mg/día de atorvastatina con 40 mg/día de pravastatina, y se demostró que con el tratamiento intensivo se logra bloquear la progresión de la placa de ateroma (REVERSAL) y reducir el grosor de la íntima media de la carótida (ARBITER). Sin embargo, ha sido el estudio PROVE-IT el primero en demostrar un beneficio clínico adicional con el tratamiento intensivo al comparar el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día frente a pravastatina 40 mg/día en 4.162 pacientes con síndrome coronario agudo y CT basal inferior o igual a 200 mg/dl. En este estudio los niveles de c-LDL fueron de 62 mg/dl (reducción del 51%) en el grupo de atorvastatina y de 95 mg/dl (reducción del 22%) en el de pravastatina, produciéndose al cabo de 2 años una disminución del objetivo primario (muerte por cualquier causa, infarto no mortal, angina inestable, revascularización coronaria o ictus) de un 16%.

Estos recientes resultados, unidos a los de los estudios HPS y CARDS, han creado alguna controversia sobre los valores de c-LDL que deben considerarse

para establecer los objetivos de control e indicar tratamiento farmacológico. En general, la evidencia disponible no se considera suficiente como para indicar el tratamiento hipolipemiente ante cifras de c-LDL inferiores a 100 mg/dl, si bien algunas Guías, como la del ATP-III, recomiendan un objetivo terapéutico opcional más estricto (c-LDL inferior a 70 mg/dl) en pacientes de muy alto riesgo, como, por ejemplo, los diabéticos con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular.

2. Introducción

La dislipemia (DLP), junto con la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo y la diabetes mellitus (DM), son considerados los factores de riesgo "mayores" de la enfermedad cardiovascular, ya que existen sólidas evidencias epidemiológicas de su relación causal con dicha patología. Numerosos estudios de cohortes (Framingham, MRFIT, etc.) han demostrado que la elevación de las cifras de CT se asocia con un aumento de la aparición de eventos cardiovasculares. El CT está relacionado de manera concluyente con la aparición de complicaciones coronarias. Ese riesgo continuo y gradual se reduce en paralelo con las cifras de CT hasta llegar a valores inferiores a 180 mg/dl. La mayor parte de este riesgo se explica por la

Tabla 16. Clasificación fenotípica de las dislipemias *

FENOTIPO	LIPOPROTEÍNAS ELEVADAS	LÍPIDOS ELEVADOS
Tipo I	Quilomicrones	Triglicéridos
Tipo II a	LDL	Colesterol
Tipo II b	LDL y VLDL	Colesterol y triglicéridos
Tipo III	IDL	Colesterol y triglicéridos
Tipo IV	VLDL	Triglicéridos
Tipo V	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos

Fuente: Carmena R. Hiperlipoproteinemias: concepto y clasificación. En: Carmena R, Ordovás JM, ed. Hiperlipemias: clínica y tratamiento. Barcelona: Ed Doyma;1999.p.33-39.

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

* Clasificación de Friedrickson modificada por la OMS en 1970.

Tabla 17. Hiperlipoproteinemias secundarias

TRIGLICÉRIDOS ELEVADOS	LDL-COLESTEROL ELEVADO	HDL-COLESTEROL BAJO
Exceso en la dieta de grasas saturadas	Exceso en la dieta de grasas saturadas	Exceso en la dieta de carbohidratos
Exceso en la dieta de carbohidratos	Exceso en la dieta de colesterol	Triglicéridos elevados
Alcoholismo	Obesidad	Obesidad
Bulimia	Hipotiroidismo	Tabaco
Fármacos: isotretinoína, diuréticos tiazídicos ¹ , furosemida, betabloqueantes ² , estrógenos, corticosteroides, cimetidina, fenotiazinas	Fármacos: isotretinoína, tiazidas, ciclosporina, amiodarona, retinoides, andrógenos, corticosteroides, progestágenos, betabloqueantes	Fármacos: betabloqueantes, esteroides anabólicos, progestágenos, retinoides, fenotiazinas, probucol
Hipotiroidismo	Anorexia nerviosa	Diabetes mellitus mal controlada
Obesidad	Embarazo	Inactividad física
Diabetes mellitus (mal controlada)	Porfiria aguda intermitente	
Uremia	Ansiedad	
Síndrome nefrótico	Obstrucción biliar extrahepática	
Embarazo	Deficiencia de hormona del crecimiento	
Lupus eritematoso sistémico	Hepatoma	
	Deficiencia del factor I de crecimiento de <i>Insulin-like</i>	
	Cirrosis primaria biliar	
	Síndrome de Werner	
	Disglobulinemias, mieloma múltiple	
	Hipercalcemia infantil	

¹ No todas las tiazidas lo presentan, los pacientes deben ser monitorizados.

² No todos los betabloqueantes producen este efecto.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 18. Clasificación de las dislipemias primarias

TIPO	FENOTIPO	RIESGO CORONARIO	RIESGO PANCREÁTICO	COLESTEROL EN PLASMA	TRIGLICÉRIDOS EN PLASMA	SIGNOS FÍSICOS
Hipercolesterolemia poligénica	II a, II b	+	-	↑	normal	Arco corneal y xantelasma
Hiperlipemia familiar combinada	II a, II b, IV (raramente V)	++	-	↑ o normal	↑ o normal	Arco corneal y xantelasma
Hipertrigliceridemia familiar	IV (raramente V)	?	++	↑	↑	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia
Hipercolesterolemia familiar	II a y raramente II b	+++	-	↑↑↑	normal o ↑	Xantelasma, xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura
Déficit de lipoprotein lipasa	I	-	+++	↑	↑↑↑	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia
Disbetalipoproteinemia familiar	II a, II b, III y IV					

concentración de c-LDL, que es la que presenta una relación más intensa con el riesgo de cardiopatía isquémica. En general, estos estudios indican que es posible una reducción del 2-3% en el riesgo de cardiopatía isquémica por cada 1% de disminución en la concentración de c-LDL.

Existe también una clara asociación epidemiológica inversa entre el colesterol HDL (c-HDL) o lipoproteína de alta densidad y el riesgo de enfermedad coronaria. Esta relación se mantiene para una amplia gama de valores de c-HDL, estimándose que por cada mg/dl que se reduce éste, el riesgo relativo de enfermedad coronaria aumenta en un 2-3%.

Por el contrario, la relación entre las concentraciones séricas de triglicéridos (TGC) y la enfermedad coronaria continúa siendo motivo de polémica. Las cifras de TGC predicen de manera uniforme la enfermedad coronaria en los análisis univariados, pero a menudo pierden su capacidad predictiva cuando se añaden otros FRCV, en especial el c-HDL, a un análisis multivariado. Algunos autores han sugerido que el c-HDL y los TGC no han de considerarse separadamente, por ser responsable la combinación c-HDL bajo, TGC altos del notable aumento del riesgo de enfermedad coronaria que se observa cuando se analizan estas anomalías por separado.

3. Definición y clasificación

La DLP es una alteración genética o adquirida de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que conduce a un aumento del CT plasmático, de los TGC o de ambos a la vez, que suele corresponder a un aumento del c-LDL, a un incremento del colesterol VLDL (lipoproteína de muy baja densidad) y/o a una disminución del c-HDL. El aumento del CT o del c-LDL, y el descenso del c-HDL, son considerados FRCV modificables y causales; modificables porque es posible intervenir sanitariamente sobre ellos y causales por la abundante evidencia existente sobre su papel en la aterogénesis. La hipertrigliceridemia, sin embargo, es catalogada como un FRCV condicional por su papel incierto en el desarrollo de la arteriosclerosis.

Los valores usados para la definición categórica de la DLP (tabla 15) son discrecionales, ya que la relación entre las alteraciones del perfil lipídico y la enfermedad cardiovascular es gradual y continua, y deben ser interpretados en función del RCV global del individuo. La presencia de otros FRCV, de un RCV alto o de manifestaciones previas de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica condicionarán, junto con los valores del perfil lipídico, el plan de actuación.

La forma más simple y práctica de clasificar la DLP es la que refleja el tipo de alteración lipídica predominante:

- Hipercolesterolemia: predomina la elevación de CT
- Hipertrigliceridemia: predomina la elevación de TGC
- DLP mixta o combinada: elevación de CT y TGC

La clasificación fenotípica (tabla 16), fundamentada en el tipo de lipoproteína alterada, facilita una aproximación racional fácil a la alteración metabólica de la DLP, permitiendo un diagnóstico y tratamiento adecuados.

En base a su etiología, la DLP puede ser primaria, cuando su origen es genético o existe una interacción genética y ambiental, o secundaria, cuando está causada por otras enfermedades o por la acción de ciertas sustancias o fármacos (tabla 17). Las principales dislipemias primarias son la hipercolesterolemia familiar, hiperlipemia familiar combinada, hipercolesterolemia poligénica, hipertrigliceridemia familiar e hipoalfalipoproteinemia (tabla 18).

4. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la DLP se ha de realizar una determinación de los niveles de CT (no es necesario ayuno), y si éste fuese igual o superior a 240 mg/dl en ausencia de otros FRCV (tabaquismo, HTA, DM, obesidad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz), o igual o superior a 200 mg/dl si se ha identificado algún otro FRCV, se ha de realizar una segunda analítica con un perfil lipídico completo, en ayunas de 12-14 horas, para confirmar el diagnóstico. Esta segunda determinación debe realizarse entre 2 y 8 semanas después de la primera; en caso de que la diferencia sea superior al 25% para el CT o 65% para los TGC se harán sucesivas determinaciones hasta obtener dos consecutivas con diferencia inferior a la citada, utilizando entonces la media aritmética de ambas como valor de referencia.

El c-LDL se puede calcular mediante la fórmula de Friedewald (válida siempre que los TG sean inferiores a 400 mg/dl) en la que:

$$\begin{aligned} \text{c-LDL} &= \text{CT} - [\text{TGC}/5 + \text{c-HDL}] \text{ en mg/dl} \\ \text{c-LDL} &= \text{CT} - [\text{TGC}/2,2 + \text{c-HDL}] \text{ en mmol/l} \end{aligned}$$

Con respecto al despistaje, la intervención idónea a desarrollar en Atención Primaria es la detección oportunista de casos, basada en aprovechar los múltiples contactos y motivos de consulta de los individuos con el sistema sanitario. La determinación del CT se debe rea-

lizar al menos una vez antes de los 35 años en varones o de los 45 en mujeres, y cada 5 años hasta los 75; a partir de esta edad se debe determinar al menos una vez si no se ha hecho con anterioridad.

En los pacientes considerados de riesgo por tener antecedentes familiares de hiperlipidemia o enfermedad cardiovascular, o por presentar otros FRCV asociados o signos relacionados con trastornos lipídicos, se debe determinar un perfil lipídico inicialmente con independencia de su edad. La existencia de arco corneal, xantomas, xantelasmas, niveles muy elevados de lípidos y/o la existencia de cardiopatía coronaria prematura debe hacer sospechar la existencia de una posible DLP familiar. En este caso, debería ampliarse el despistaje a los demás miembros de la familia y realizarse un estudio detallado en una Unidad de Lípidos.

5. Evaluación clínica

La evaluación clínica del paciente dislipémico tiene como objetivos conocer el tipo de DLP (primaria, secundaria), identificar la presencia de otros FRCV y establecer el RCV global del paciente. Esta evaluación debe incluir:

- Anamnesis: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, dislipemia, DM, FRCV, arco corneal en menores de 45 años y pancreatitis; antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, pancreatitis, consumo de fármacos y enfermedades concomitantes que pudiesen causar una DLP secundaria; igualmente, se interrogará sobre hábitos tóxicos (consumo de tabaco y alcohol) y dietéticos, y actividad física.
- Exploración física: presión arterial, cálculo del índice de masa corporal y medición del perímetro de la cintura abdominal, auscultación cardíaca, palpación y auscultación de pulsos, y búsqueda de signos típicos de DLP como los xantomas, xantelasmas o arco corneal.
- Analítica: perfil lipídico completo y pruebas necesarias (tabla 19) para completar el análisis del RCV y descartar posibles causas secundarias de DLP que puedan sospecharse por la anamnesis y/o exploración física.

Tabla 19. Estudio de las dislipemias secundarias

ALTERACIÓN A DESCARTAR	PRUEBA
Diabetes	Glucemia
Hipotiroidismo	TSH *
Enfermedades hepáticas, alcoholismo	GOT, GPT, GGT
Insuficiencia renal crónica	Creatinina
Síndrome nefrótico	Proteinuria, albuminemia
Hiperuricemia	Ácido úrico

* También es aconsejable su determinación ante la presencia de diabetes, colesterol superior a 300 mg/dl o hipercolesterolemia aparecida como nueva después de los 50 años, o sospecha clínica de disbetalipoproteinemia. GGT: gammaglutamiltransferasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética o aspartato amino transferasa (AST); GPT: transaminasa glutámico pirúvica o alanina aminotransferasa (ALT).

Al ser la arteriosclerosis un proceso de origen multifactorial en cuyo origen se implican múltiples FRCV, el riesgo que confiere cualquier nivel sanguíneo de colesterol va a depender también de la coexistencia de aquellos. Esta es una de las razones por las que, en prevención primaria, debemos valorar globalmente el RCV del paciente, considerando conjuntamente los factores de riesgo que presente.

Actualmente no existe un método ideal para el cálculo del RCV. Se han venido recomendando en numerosas Guías de práctica clínica los modelos predictivos derivados del estudio de Framingham y el concepto de riesgo coronario a 10 años como criterio de estratificación de riesgo, con el dintel del 20% para identificar a la población de alto riesgo. La reiterada observación de que estas tablas sobreestiman el riesgo en poblaciones que, como la española, tienen una menor incidencia de cardiopatía isquémica que la cohorte original de la que derivan, ha llevado a la búsqueda de alternativas para la estimación del RCV más cercanas a la realidad de cada país. En el año 2003 se ha publicado la calibración para España de las tablas de Framingham de riesgo coronario con los datos del estudio REGICOR; estas tablas proporcionan, una combinación de riesgos moderado y alto 2,3 veces menores a igualdad de FRCV, pero en el momento actual no ha concluido el estudio de validación de las mismas.

Recientemente, el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC), en el que participan representantes de once Sociedades Científicas españolas, entre ellas SEMERGEN, y el Ministerio de Sanidad, ha decidido recomendar las tablas para países europeos con baja incidencia de enfermedad cardiovascular basadas en el estudio SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) para el cálculo del RCV en la población española. Este modelo predictivo, aunque presenta limitaciones similares al de Framingham y no le supera en términos de exactitud, ha sido recomendado por el

Tabla 20. Factores modificadores del riesgo cardiovascular estimado por las tablas del SCORE

Colesterol total \geq 320 mg/dl o colesterol LDL \geq 240 mg/dl *
Presión arterial \geq 180/110 mmHg *
Hipertensión arterial con lesión de órgano diana *
Tabaquismo severo ($>$ 20 cigarrillos/día)
Obesidad y sedentarismo
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura
Colesterol-HDL bajo
Triglicéridos elevados
Baja tolerancia a la glucosa
Elevaciones de la proteína C reactiva, del fibrinógeno, de la homocisteína, apolipoproteína B o Lp(a)

*Considerar directamente como de riesgo cardiovascular alto.

CEIPC esencialmente por adaptarse mejor a las características y al RCV de la población española. Derivan de una gran base de datos de estudios prospectivos europeos e incluyen como variables predictivas el sexo, la edad, el hábito tabáquico, y las cifras de presión arterial y CT o ratio CT / c-HDL; no se incluye la DM como factor de riesgo por considerar que la presencia de DM tipo 2, o tipo 1 con microalbuminuria, es equivalente de RCV elevado. Valoran el riesgo a 10 años de

presentar cualquier evento cardiovascular mortal de tipo aterotrombótico, diferenciando regiones con alta y baja incidencia de enfermedad cardiovascular. El dintel establecido para considerar a un paciente como de RCV alto es igual o superior al 5%. La presencia de valores muy elevados de un solo FRCV o la existencia de otros FRCV no contemplados en el modelo predictivo puede determinar que el RCV sea mayor que el indicado en las tablas del SCORE (tabla 20).

6. Tratamiento

El primer paso en cualquier plan terapéutico de un paciente con DLP es la modificación del estilo de vida, que incluye un cambio de los hábitos dietéticos y la práctica de ejercicio físico aeróbico regular, tratando de mantener el normopeso, así como el abandono del hábito tabáquico si existe, y la moderación en el consumo de alcohol.

Para la prevención y tratamiento de la arteriosclerosis se recomienda la dieta mediterránea, con adecuado aporte calórico, bajo contenido en grasa saturada y alto en grasa monoinsaturada y antioxidantes (tabla 21), cuyas características se resumen en la tabla 22. En las hipertrigliceridemias debe hacerse hincapié en la necesidad de reducir la ingesta de hidratos de carbono, no consumir alcohol y mantener el normopeso, facilitando un aporte calórico equilibrado (tabla 23).

Las medidas no farmacológicas (dieta, reducción del peso corporal y ejercicio físico) deben mantenerse y reforzarse indefinidamente, con independencia de que se reciba o no tratamiento farmacológico hipolipemiante. Estas medidas se mantendrán de una manera aislada en prevención primaria entre 3 y 6 meses, y en prevención secundaria asociadas al tratamiento farma-

cológico si ya se conocía la hipercolesterolemia o si el nivel de c-LDL supera inicialmente el valor umbral establecido para la instauración de tratamiento farmacológico.

Los valores de CT y c-LDL que se proponen para iniciar el tratamiento farmacológico dependen de la categoría de riesgo del paciente, y pueden ser diferentes según la Guía que se analice. Así, las recientes directrices del Plan Nacional de Cardiopatía Isquémica 2004-2007 y del CEIPC recomiendan unos objetivos algo menos estrictos (tabla 24) que los sugeridos por el III *Task Force* Europeo o el ATP-III.

En prevención primaria, los pacientes con RCV alto (SCORE $\geq 5\%$) que tras 3-6 meses de tratamiento higiénico-dietético mantengan unos valores de c-LDL iguales o superiores a 130 mg/dl deben iniciar tratamiento farmacológico hipolipemiante. Si el RCV es moderado (SCORE ≥ 3 y $<5\%$), debe considerarse el inicio de tratamiento farmacológico hipolipemiante si transcurridos 6 meses de tratamiento higiénico-dietético el c-LDL mantiene unos valores iguales o superiores a 190 mg/dl, valorándose especialmente la presencia de otros FRCV que pudieran modificar el RCV estimado por las tablas del SCORE.

En el paciente diabético debe iniciarse tratamiento farmacológico hipolipemiante cuando el c-LDL sea igual o superior a 100 mg/dl tras 3 meses de tratamiento higiénico-dietético.

En prevención secundaria, el tratamiento farmacológico hipolipemiante debe iniciarse, simultáneamente con las medidas higiénico-dietéticas, ante cifras de c-LDL iguales o superiores a 100 mg/dl.

Tabla 21. Composición (porcentaje del consumo diario de energía) de la dieta recomendable para la prevención de la aterosclerosis

NUTRIENTES	DIETA
Energía total	Para alcanzar y mantener el peso ideal
Hidratos de carbono	45-50 %
Proteínas	12-16 %
Grasa total	30-35 %
Saturada	< 10 %
Monoinsaturada	15-20 %
Poliinsaturada	< 7 %
Colesterol	< 300 mg/día

Fuente: Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Dieta y enfermedades cardiovasculares: recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Invest Arterioscl* 1994;6:43-61.

Tabla 22. Principales características de la dieta en la hipercolesterolemia

- Aporte calórico necesario para mantener al individuo en normopeso.
- Consumo diario de alimentos de origen vegetal: frutas, verduras y hortalizas frescas, pan, pastas, patatas, legumbres, etc.
- Comer habitualmente fruta fresca como postre.
- Moderado consumo de pescado, aves de corral, productos lácteos y huevos.
- Pequeñas cantidades de carnes rojas (apreciable consumo de cerdo).
- Disminución del consumo de alimentación industrial: comidas precocinadas, dulces, bollería, etc.
- Uso del aceite de oliva como principal fuente de grasa culinaria.
- Consumo bajo o moderado de vino (se toma preferentemente con las comidas).
- Consumo moderado de frutos secos, café, hierbas aromáticas, etc.

Tabla 23. Principales características de la dieta en la hipertrigliceridemia

- Disminución de peso.
- Reducción de azúcares puros: dulces, pastelería, confituras, bebidas azucaradas.
- Supresión del alcohol, en especial la cerveza, y no sustituirlo por bebidas azucaradas (refrescos).
- Aumento de la ingesta de grasas poliinsaturadas (omega-3) de pescado azul: sardinas, caballa, salmón, etc.

En España, dado que no se dispone aún de ácido nicotínico, el tratamiento farmacológico actual de la DLP se basa fundamentalmente en el empleo de fibrosos, resinas, estatinas y, recientemente, de ezetimiba, inhibidor de la absorción intestinal del colesterol que ha demostrado ser muy eficaz asociada a estatinas. La elección de uno u otro fármaco debe ir en función de la alteración lipídica que padezca el paciente (tabla 25).

Para el tratamiento de la hipercolesterolemia aislada y/o mixta, siempre que predomine el aumento del colesterol, las estatinas son los fármacos de elección, tanto en prevención primaria como secundaria. La elección de una u otra estatina y su dosis debe basarse en la seguridad, en el beneficio demostrado en ensayos clínicos y en su potencia hipolipemiente para alcanzar el

Tabla 24. Objetivos terapéuticos en personas con riesgo cardiovascular según el Plan Integral de Cardiopatía Isquémica y el CEIPC

Prevención secundaria	CT < 175 mg/dl c-LDL < 100 mg/dl Considerar fármacos si c-LDL \geq 100 mg/dl
Prevención primaria RCV alto	CT < 200 mg/dl c-LDL < 130 mg/dl Considerar fármacos si c-LDL \geq 130 mg/dl
RCV moderado	c-LDL < 160 mg/dl Considerar fármacos si c-LDL \geq 190 mg/dl
Diabetes	CT < 175 mg/dl c-LDL < 100 mg/dl Considerar fármacos si c-LDL \geq 100 mg/dl

Fuentes:

Lapetra J, González JR, Rodríguez GC, Rubio MA, Masana L, Redón J, et al. Detección, diagnóstico y tratamiento de factores de riesgo cardiovascular. En: Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003. p.45-58.

Brotos C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. Rev Esp Salud Pública 2004;78:435-438.

CEIPC: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; RCV: riesgo cardiovascular.

Tabla 25. Indicación de tratamiento farmacológico según la alteración lipídica

ALTERACIÓN	DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA	COMBINACIONES
↑ c-LDL con triglicéridos y c-HDL normales	Estatinas	Resinas Ezetimiba	Resinas + estatinas Ezetimiba + estatinas
↑ c-LDL con triglicéridos altos y/o c-HDL bajo	Fibratos/estatinas	Fibratos/estatinas	Estatinas + fibratos* Fibratos + resinas Ezetimiba + estatinas
↑ triglicéridos	Fibratos	Ácidos grasos Omega-3	-----

Adaptado de: 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;285:2486-2497.

*Los efectos secundarios aumentan, por lo que debe extremarse la vigilancia sobre la toxicidad hepática y muscular.

objetivo de control de c-LDL. Las resinas, y recientemente la ezetimiba, son fármacos alternativos cuando las estatinas están contraindicadas o no se toleran, o para terapia de combinación, especialmente en prevención secundaria, cuando con el tratamiento con estatinas no se alcanzan los objetivos terapéuticos y en el tratamiento de dislipemias genéticas (ezetimiba ha demostrado su eficacia en la hipercolesterolemia primaria y familiar homocigótica, y en la sitosterolemia homocigótica).

En la hipertrigliceridemia aislada y en la DLP mixta con predominio del aumento de TGC se deben indicar fibratos. En los individuos con hipercolesterolemia y elevación severa de TGC que no se controlan con medidas dietéticas y una estatina, se puede valorar la asociación a ésta de fibratos tomando las precauciones necesarias, dado el incremento del riesgo de toxicidad hepática y muscular. En la hipertrigliceridemia aislada se deben tratar farmacológicamente a los pacientes que mantienen unos TGC superiores a 1.000 mg/dl con el tratamiento higiénico-dietético, dado el elevado riesgo de sufrir una pancreatitis aguda. En los pacientes con TGC entre 200 y 1.000 mg/dl, debe recomendarse tratamiento farmacológico si después de 3-6 meses de tratamiento conservador se confirma una hiperlipidemia primaria (hiperlipidemia familiar combinada o disbetalipoproteinemia) o un c-HDL inferior a 40 mg/dl, o si se detectan antecedentes personales de cardiopatía isquémica o pancreatitis.

Con respecto al c-HDL bajo, no existen hasta el momento en prevención primaria estudios que demuestren que su corrección en pacientes con cifras normales de CT y TGC comporte una reducción de la incidencia de cardiopatía isquémica, si bien parece razonable instaurar medidas higiénico-dietéticas –reducir el peso si existe sobrepeso, aumentar la proporción de ácidos grasos monoinsaturados en la dieta, incrementar el ejercicio físico y abandonar el hábito tabá-

quico– y controlar el resto de FRCV. Estas medidas higiénico-dietéticas son la primera línea de actuación para elevar el c-HDL, recomendándose iniciar tratamiento farmacológico con estatinas o fibratos si coexiste hipercolesterolemia, DLP mixta o hipertrigliceridemia aislada.

7. Seguimiento

Una vez establecido el diagnóstico de DLP e instaurado el tratamiento, el seguimiento del paciente se establecerá en función de su RCV y del tipo de respuesta terapéutica obtenida.

En pacientes con tratamiento higiénico-dietético se realizarán visitas de control del cumplimiento de la dieta, ejercicio, peso y de otros FRCV que puedan coexistir. Si el riesgo es alto, estos controles se deben realizar cada mes durante los tres primeros meses y, posteriormente, cada tres meses, incluyendo toma de presión arterial y consejo antitabaco si fuera necesario. Los controles analíticos, con perfil lipídico incluido, se realizarán a los tres-seis meses, y una vez logrado el objetivo terapéutico, cada seis-doce meses. Anualmente debe efectuarse una revisión que incluya una exploración física detallada y la reevaluación del RCV del paciente. Si el riesgo es moderado, los controles se realizarán anualmente, siempre dentro del enfoque multifactorial, incluyendo igualmente la exploración física y la re-

SEMERGEN DoC

Documentos Clínicos SEMERGEN

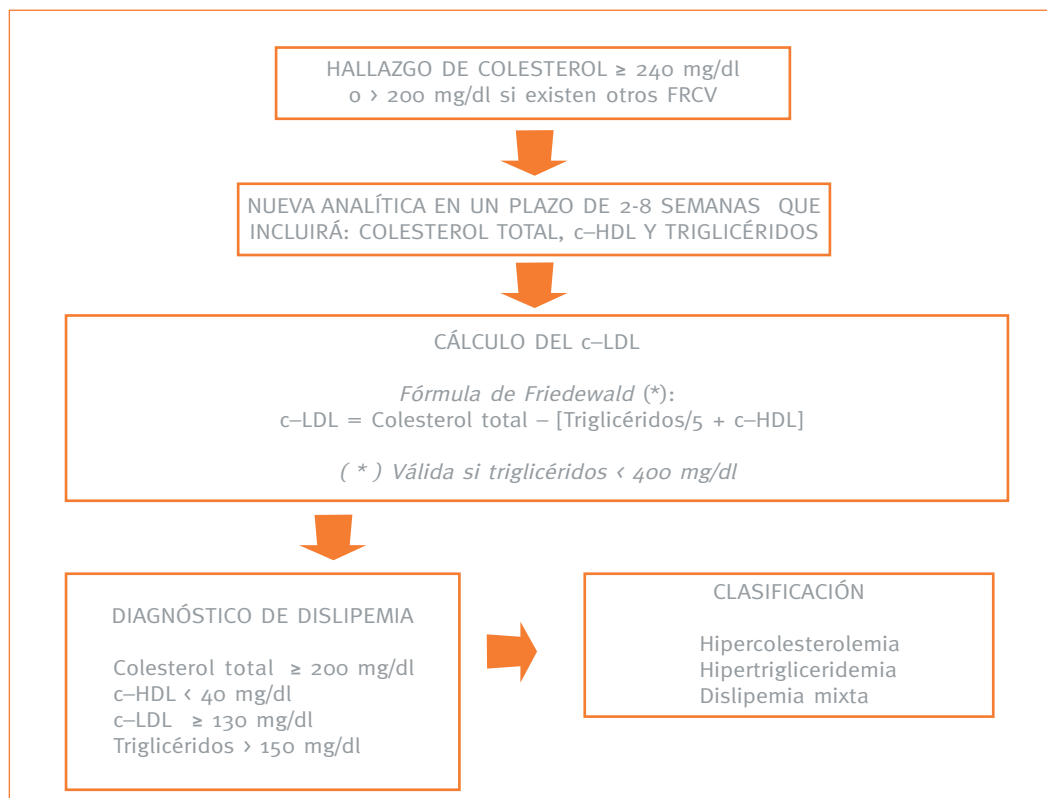
valuación del RCV. La analítica se realizará también anualmente, incluyendo la determinación del c-LDL. Si el riesgo es bajo, los exámenes se efectuarán cada dos años, reevaluando el RCV.

En pacientes con tratamiento farmacológico se debe realizar además un primer control analítico al tercer mes de haberse iniciado éste, con el objetivo de valorar el cumplimiento, la tolerancia y la eficacia del fármaco. Si se prescriben estatinas o fibratos, en el primer control se deben determinar las transaminasas. Además, en el caso del tratamiento con estatinas debe realizarse siempre una valoración clínica sobre la posible aparición de miopatía (debilidad muscular, mialgias, etc.), solicitando la determinación de creatinofosquinasa (CPK) en pacientes con especial riesgo de padecerla o ante su sospecha clínica; si aparece miopatía y en los casos con mala respuesta al tratamiento puede estar indicada la determinación de TSH para descartar un hipotiroidismo, si previamente no se había realizado. Los controles deben realizarse cada tres meses hasta conseguir los objetivos terapéuticos y, una vez alcanzados éstos, cada seis-doce meses.

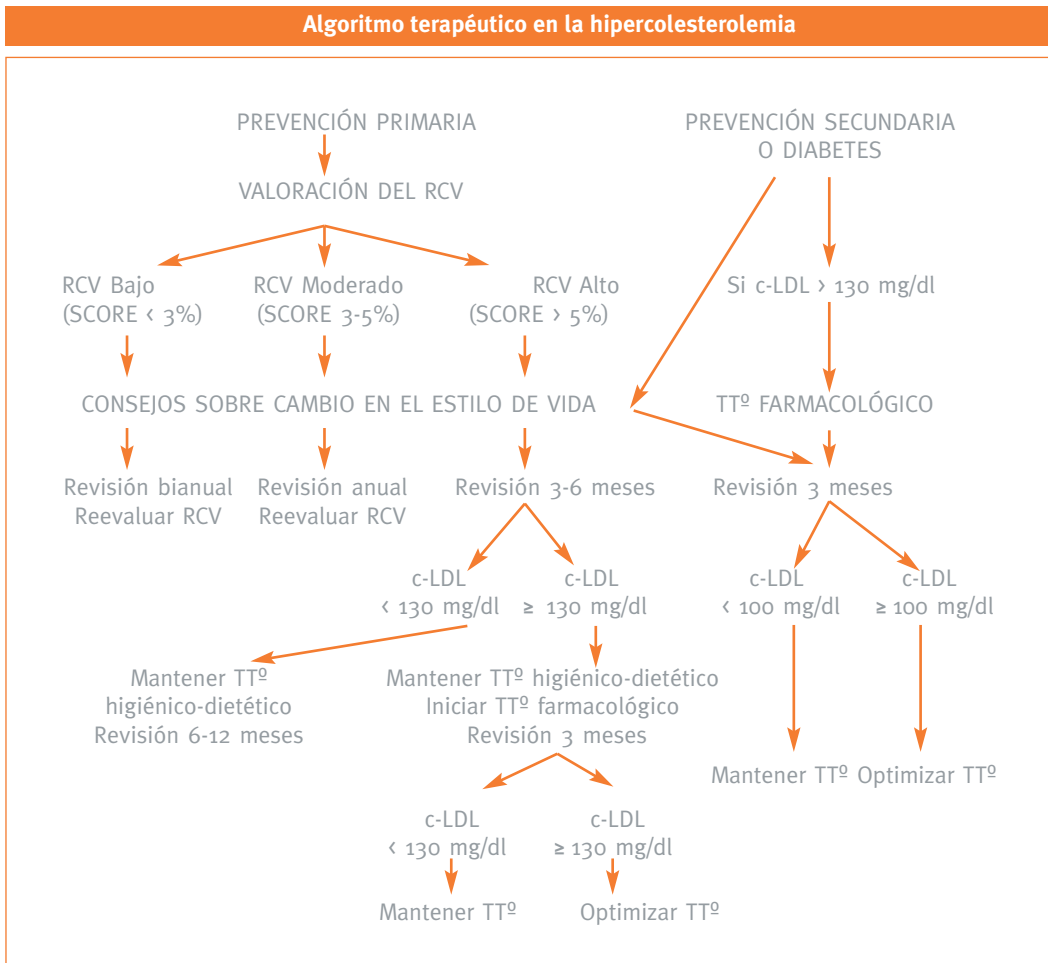
Para finalizar, en determinadas circunstancias puede ser necesaria la interconsulta con el especialis-

ta (Unidad de Lípidos si es posible). Entre otros, son criterios orientativos de derivación los siguientes:

- Sospecha de hiperlipidemia primaria, familiar o esporádica, que requiere para su diagnóstico determinaciones analíticas especializadas:
 - CT > 400 mg/dl
 - c-LDL > 260 mg/dl
 - c-HDL < 25 mg/dl
 - TGC > 1.000 mg/dl, una vez descartadas causas secundarias.
- Necesidad de añadir un tercer fármaco para el control de la DLP.
- Aparición de efectos secundarios al tratamiento, imposibles de controlar en Atención Primaria.

Algoritmo diagnóstico de las dislipemias

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.



c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular; TTº: tratamiento.

Lectura recomendada

- American Diabetes Association. Management of Dyslipemia in Adults with Diabetes. Position Statement. *Diabetes Care* 2004;27 Supl 1:S68-S71.
- Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública* 2004;78:435-438.
- Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003;107:3124-31.
- Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
- Carmena R, Ordovás JM. Hiperlipemias: clínica y tratamiento. Barcelona: Ed. Doyma;1999.
- Colhoun H, Betteridge D, Durrington P, Hitman G, Neil H, Livingstone S, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald S, Sans C, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the Score project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
- Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-731.
- Ebrahim S, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 2. Art. No.: CD001561. DOI: 10.1002/14651858.CD001561.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;285:2486-2497.
- Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hipercolesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1084-1091.
- Gómez-Gerique JA, Montoya MT. Estandarización de la medición de lípidos y lipoproteínas. *Clin Invest Arterioscl* 1999;11:28-47.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
- Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD002137. DOI: 10.1002/14651858.CD002137.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
- Lapetra J, González JR, Rodríguez GC, Rubio MA, Masana L, Redón J, et al. Detección, diagnóstico y tratamiento de

factores de riesgo cardiovascular. En: Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;2003.p.45-58.

- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-27.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostinho R, Sullivan L, Ordovás J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-261.
- Mata P, de Oya M, Pérez-Jiménez F, Ros E. Dieta y enfermedades cardiovasculares: recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 1994;6:43-61.
- Nissen S, Tuzcu E, Schoenhagen P, Brow B, Ganz P, Vogel R, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
- Pasternak R, Smith S, Noel C, Grundy S, Cleeman J, Lenfant S. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-1028.
- Pignone M, Phillips Ch, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for the primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-986.
- Sever PS, Dahlöf P, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfields M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
- Shepher J, Blauw G, Murphy M, Bollen E, Buckley B, Cobbe S, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
- Taylor A, Kent S, Flaherty P, Coyle L, Markwood T, Vernalis M. ARBITER: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol. A randomized trial comparing the effects of Atorvastatin and Pravastatin on Carotid Intima Medical Thickness. *Circulation* 2002;106:2055-2061.