

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Volumen 30	N° 2	201
	CONTENIDO	
	III Consenso Nacional para el manejo de pacientes con dislipidemia	53
Sociedad Venezolana Sociedad Venezolana Sociedad Venezolana	CIONAL PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON DISLIPIDEMIA a de Cardiología, Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva, a de Medicina Interna, Sociedad Venezolana de Endocrinología, a de Puericultura y Pediatría, Colegio Venezolano del Endotelio, na de Ateroesclerosis, Asociación Venezolana para el Estudio de la Obesio	lad
(A)	Colego Vernoclaro Entektric Del Colego Aveso	
	la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y las dislipidemias.	54
dislipidemia. Evalua	icación de los factores de riesgo. Abordaje inicial al paciente con ción y clasificación de las dislipidemias. o cardiovascular global. Biomarcadores	60
3. Aterosclerosis sub	clínica: importancia y métodos de estudio	76
	rmacológico del paciente con dislipidemia: tricionales, actividad física	83
	acológico del paciente con dislipidemia. Descripción de los fármacos. cia al tratamiento. Tipos de fármacos según perfil lipídicos	95
6. Estatinas en situac	ciones especiales	109
7. Dislipidemia atere	ogénica: diabetes tipo 2 y prediabetes	123
8. Manejo integral de	e las dislipidemias en niños y adolescentes	131
9. Manejo de la dislip	pidemia en poblaciones específicas	138
10. Dislipidemia en la	a mujer	148
INFORMACIÓN PA	ARA LOS AUTORES	II



Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional 2013 - 2015

Presidente MARÍA INÉS MARULANDA

Vicepresidente MARITZA DURÁN

Secretaria General VIRGINIA SALAZAR

Tesorera ADRIANA SALAZAR

Secretario de Actas CARLOS MANUEL TARAZONA

Bibliotecario EDGAR HERNÁNDEZ

Vocales ENRIQUE VERA LEÓN ADRIANA BETTIOL ALBERTO CASTELLANOS RAMEZ CONSTANTINO

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORA EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité Editorial TRINA NAVAS BLANCO VIRGINIA SALAZAR MARÍA EVELYN MONSALVE HÉCTOR MARCANO MARIO PATIÑO JOSÉ A. PAREJO A. MARÍA INÉS MARULANDA EDGAR HERNÁNDEZ

Consejo consultivo permanente Presidentes de los capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene Grande, Piso 6 - Oficina 6-4 Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax) Caracas 1010 - Venezuela e-mail: medicinainterna@cantv.net www.svmi.web.ve

Administración y Edición JAI 18 EDITORIAL, C.A. Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23 Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos LILACS Miembro de ASEREME Depósito legal: pp198502DF405 ISSN: 0798-0418

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Volumen 30	N° 2	2014
CON	TENID	
EDITORIAL La importancia del III Consens para el manejo de pacientes con María Inés Marulanda	n dislipidemia	53
III CONSENSO NACIONAL P EL MANEJO DEL PACIENTE Sociedad Venezolana de Cardio Fundación Venezolana de Medici Sociedad Venezolana de Endoci Sociedad Venezolana de Pueric Colegio Venezolano del Endotel Asociación Venezolana de Atero Asociación Venezolana para el 1	CCON DISLIPI blogía, liología Preventi ina Interna, rinología, ultura y Pediati lio, pesclerosis,	iva, ría,
	Calego Venecularo de Indutrio	AVESO
1. Epidemiología de la enferme y las dislipidemias. Patogénesis		
2. Definición y clasificación de linicial al paciente con dislipide las dislipidemias. Estimación de Biomarcadores	mia. Evaluación el riesgo cardiov	y clasificación de zascular global.
3. Aterosclerosis subclínica: imp	portancia y mét	odos de estudio76
4. Tratamiento no farmacológic recomendaciones nutricionales,		-
5. Tratamiento farmacológico d Descripción de los fármacos. Se Tipos de fármacos según perfil	eguridad. Adher	encia al tratamiento.
6. Estatinas en situaciones espe	ciales	109
7. Dislipidemia aterogénica: di	abetes tipo 2 y j	orediabetes123
8. Manejo integral de las dislipi	idemias en niño	s y adolescentes131
9. Manejo de la dislipidemia en	poblaciones esp	pecíficas138
10. Dislipidemia en la mujer		
INFORMACIÓN PARA LOS A	UTORES	II

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

La Revista Medicina Interna (Caracas) es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, depósito legal pp. 198502DF405, ISSN 0798-0418. Está indexada en el Index Medicus Latinoamericano (IMLA) y registrada en la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), en la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Brasil) y en la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS, Brasil).

Es una publicación biomédica periódica que edita cuatro números al año y publica manuscritos de gran interés en el área de la Medicina Interna.

El Comité Editorial está constituido por el editor y un número de miembros seleccionados por la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Tiene un Consejo Consultivo Permanente integrado por los Presidentes de los Capítulos y un Comité asesor integrado por personalidades que fungen de árbitros que son seleccionados por el Comité de Editorial.

Los trabajos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que pueden ser remitidos, pero de preferencia entregados al Comité Editorial de la revista

Deben ser trabajos inéditos; esto es, que no han sido publicados, ni se encuentran en proceso de selección o publicación por otra revista médica, bien sea en forma parcial o total. Los autores solicitarán la publicación por medio de de una carta dirigida al Comité Editorial de la revista Medicina Interna, firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables de la investigación, acompañada del trabajo impreso. En dicha carta, el solicitante ha entregado una carta-acuerdo, donde reconoce el carácter inédito del manuscrito y acepta las condiciones de publicación de la revista Medicina Interna; y la misma debe ser firmada por un representante del Comité Editorial de la Revista Medicina Înterna, donde este comité se compromete a responder en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de esa fecha, sobre la aceptación o rechazo del documento sometido a consideración. En caso de ser aceptado, en la carta-respuesta se le especificará al autor, el volumen y el número donde el artículo será publicado. El Comité Editorial al aceptar el trabajo, no se hace responsable del contenido expresado en el mismo.

Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas y que sean rechazados por alguna de las siguientes instancias o razones: el Comité Editorial, dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y/o contenido, no cumplimiento de los requisitos y/o las instrucciones que se mencionan a continuación, no se publicarán y en consecuencia serán devueltos a los autores en conjunto con una comunicación por escrito.

2. Manuscritos para la publicación

2.1. Tipo de artículo: La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, trabajos de investigación o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, imágenes clínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la sociedad, cartas al editor, etc.. Todo ello sin el compromiso de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones rígidamente.

El Comité Editorial, una vez recibido el trabajo, tiene la potestad y la responsabilidad de editarlo para adecuarlo a aquellas normas de la Revista que no se hayan cumplido a cabalidad, sin cambiar el contenido esencial del mismo.

2.2. Instrucciones a los autores

2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 palabras o menos): Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su concepción o contribuir con nuevas experiencias.

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato: en papel tipo bond 20, tamaño carta, a doble espacio y con márgenes de 25 m.m.. Debe enviarse por triplicado en impreso con un máximo de 15 páginas, en formato word acompañado de la versión electrónica del Artículo en un CD para todos los artículos. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

Se aconseja el siguiente orden:

Título: Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (aquéllos que han participado activamente en la ejecución del trabajo, tanto en lo intelectual como en lo material): nombre, inicial del segundo nombre y apellidos. Nombres de los servicios, cátedras, departamentos e instituciones que participaron en la realización del estudio. Especificar jornada o congreso, nacional o internacional, donde el trabajo haya sido presentado.

Resumen y palabras clave: El resumen no debe tener más de 250 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir entre tres y diez palabras claves, utilizando para ello los términos de MedicalSubject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

Abstract: Debe de ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del abstract deben colocarse las key words (palabras clave en inglés).

Introducción: Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

Métodos: Debe describir claramente los criterios de selección de los pacientes objeto del estudio. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otro investigador pueda reproducir los resultados. Se deben identificar los medicamentos y productos químicos utilizados. No usar nombres, iniciales o números de historia de los pacientes. Describir los métodos estadísticos con detalles suficientes, para que el lector pueda verificar los datos informados.

Resultados: Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y deben describirse los datos los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben ser impresas en el texto, y deben ir, siempre que sea posible, a continuación del texto al cual hacen referencia, identificadas con números arábigos. Esto es válido también para los Gráficos, los cuales no deben repetir resultados de las Tablas ni viceversa.

Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm; las microfotografías deben señalar el aumento en que han sido tomadas.

Las fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se imprimirá queda a discreción del Comité Editorial.

Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mm Hg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 8 tablas, ilustraciones o fotografías. **Discusión:** Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de él. Relacione las observaciones con las de otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con otros objetivos del estudio. No haga afirmaciones generales, ni conclusiones o recomendaciones, que no sean respaldadas por los resultados del estudio.

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (""), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

Agradecimiento: A personas o instituciones por su colaboración en la realización del estudio.

Dirección: Para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

Referencias: Deben numerarse en forma consecutiva según el orden de aparición y reportarse como números arábigos entre paréntesis en el texto, según las normas de Vancouver. Para estilo de la cita ver ms adelante.

2.2.2. La presentación de casos clínicos (2000 palabras o menos)

Debe ser breve y organizada de la manera siguiente: introducción, caso(s), comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas. No se debe incluir en ese tipo de Artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

2.2.3. Los artículos de revisión (6000 palabras o menos):

Los trabajos podrán ser sometidos a revisión de árbitros cuando el Comité Editorial lo estime pertinente. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de páginas. Las separatas deberán solicitarse previamente a la impresión y ser sufragadas por el (los) autor(es).

3. Estilo de las citas

Las citas bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas:

3.1. International Committee of Medical Journals Editors:

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ann inter Med 1997; 126:36-47 y REQUISITOS DE UNIFORMIDAD PARA MANUSCRITOS PRESENTADOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. Normas de Vancouver, en http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm

- **3.2.** Patrias K. Nacional Library of Medicine y http://www.terra.es/personal/duenas/vanco.htm Recommended formats for bibliographic citation. Suplement: Internet Formats (2001 July). Betheda (MD), The Library.
- **3.3. Cómo citar recursos electrónicos:** (Consulta 30 de mayo de 1997). http://www.ub.es/biblio/citae-chtm A. Estival íEstivill(g).fbd.ub.es) y C. Urbano (urbano@fbd.ub.es) Ecola Universitaria Ajordi Rubio i Balaguer de biblioteconomia i documentació.

4. Ejemplos de citas usadas con mayor frecuencia: 4.1. Artículos de revistas periódicas:

- Con menos de seis autores: Bell-Smythe S AM, Goatache LG, Vargas-Arenas RE, Borges R, Celis de Celis S, Bracho G. Glomerulonefritis lúpica: Relación entre severidad de la nefropatía y variables funcionales renales. Med Interna (Caracas) 2002; 18(1):23-34.
- Con más de seis autores: Coppo R, Poircellini MG, Gianoglio B, Alessi D, Pefuzzi I, Amore A, et al. Glomerular permselectivity to macromolecules in reflux nephropathy. Clin Nephrol 1993;40(6):299-307.

4.2. Referencias de libros

- Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois ELO. Dubois Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.
- Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for sistemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. Systemic Lupus Erythematosus. New York: Willey; 1987. p.65-79.

4.3. Referencias electrónicas

- Artículo de revista en formato electrónico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1(1) 24 (screens). Available from; URL:http://www.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm.
- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias.

Dirección para recepción de los artículos:

Dra. Eva Essenfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande. Piso 6, Oficina 6. Teléfono: 2854026. email: medicinainterna@cantv.net - socvmi@cantv.net



DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, A LA COMUNIDAD NACIONAL, CON EL OBJETIVO DE DECLARAR EL DIA 18 DE ABRIL, COMO DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA

Los antecedentes y hechos históricos que precedieron a la fundación de la SVMI, se caracterizaron por difundir y hacer conocer la esencia holística de la especialidad y la inestimable importancia de su práctica para la solución de los problemas de salud del adulto. El análisis profundo de la integralidad, fue lo que llevó a una excepcional pléyade de médicos, a la necesidad de promover la doctrina de la Medicina Interna, para conocerla ampliamente y consolidarla tanto en el gremio médico como en la comunidad.

Las ideas se concretan el 18 de abril de 1956, efeméride trascendente en la historia de la Medicina Nacional, por ser la fecha y día de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Desde ese momento y hasta la actualidad, las diferentes Juntas Directivas de la Sociedad, han aportado contribuciones de alta significación, para su desarrollo convirtiéndola en lo que es hoy, en una de las Sociedades Científicas de más prestigio en el país, en su papel esencial de formación de su representante natural, el Médico Internista. Es justo en esta oportunidad reconocer la contribución que han hecho las diferentes Facultades de Medicina en esa formación y consolidar aun más los objetivos de la SVMI.

Una de las razones por las cuales dichas Juntas Directivas produjeron siempre gestiones fructíferas, lo constituyó el interés permanente de aceptar los cambios que ocurren en la Medicina actual y que se ha plasmado en las modificaciones Estatutarias para proyectar de esa forma la dimensión de la Medicina Interna y además definir el perfil de su ejecutor, el Médico Internista. No se puede separar la doctrina de la Medicina Interna de la definición de Internista: en efecto al hacer referencia a este, es hacerla con la especialidad y donde sus propiedades intrínsecas están plasmadas en el artículo 2 de los Estatutos, cuyo contenido expresa:

"La Medicina Interna, es una especialidad dedicada con visión holística, al cuidado integral de la salud de adolescentes y adultos, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad psicosocial a través de una óptima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud, fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la Medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población".

Con estas premisas, la presente Junta Directiva Nacional (2009-2011), considerando que nuestro representante genuino, el Médico Internista, por su inconmensurable labor doctrinaria y enaltecimiento en defensa de los principios y preceptos de la especialidad desde la fundación de la Sociedad, desea hacerle con inmenso orgullo un noble y permanente reconocimiento, declarando el 18 de Abril, como "DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA".

La importancia del III Consenso Nacional para el manejo de pacientes con dislipidemia

Maria Inés Marulanda*

Las enfermedades cardiovasculares y metabólicas son consideradas como las pandemias de mayor impacto en la población mundial, representando la primera causa de morbimortalidad en Venezuela y en todo el mundo.

Se ha demostrado un importante asociación entre los distintos factores de riesgo cardiovascular y la presencia de Cardiopatía Isquémica, Enfermedad Cerebrovascular y Enfermedad Arterial Periférica, siendo la dislipidemia uno de las causas más importantes y cuyo tratamiento ha demostrado ser realmente efectivo en disminuir las consecuencias de estas enfermedades.

En Venezuela se registran alteraciones de los 3 tipos más frecuentes de dislipidemia: aumentos de LDL-C, Triglicéridos, y descensos de HDL-C, siendo la más frecuente un tipo de dislipidemia mixta que reune aumento de Triglicéridos, descenso de HDL-C con ascensos leves de LDL-C; esta es la que se asocia a partículas de alta aterogenicidad.

Aunque es una realidad que no podemos cambiar la carga genética, son el estilo de vida con hábitos nutricionales no saludables y el sedentarismo los detonantes de la expresión de los fenotipos de Obesidad, Sindrome Metabólico, etc. Por ser la dislipidemia asintomática, son necesarios la detección y diagnóstico precoz, asi como la instauración del trata-

miento oportuno, lo cual permiten enlentecer el proceso de ateroesclerosis y detener sus complicaciones.

El abordaje del paciente con dislipidemia, no es tan simple como parece ya que existen múltiples comorbilidades asociadas o coexistentes que deben ser consideradas.

En esta oportunidad un grupo de expertos de diversas sociedades científicas entre ellas la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, luego de un arduo trabajo de revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura existente, plasmó este documento de consenso, iniciando con una brillante revisión de la fisiopatología de las dislipidemias y ateroesclerosis, siguiendo un recorrido lógico en la evaluación y estratificación de las dislipidemias y riesgo cardiovascular y llegando al abordaje del tratamiento con un importante énfasis en el tratamiento no farmacológico: nutrición y ejercicio. Continúa este consenso con la utilización de las drogas hipolipemiantes; resalta el tratamiento en poblaciones especiales como diabéticos, ancianos, SIDA, nefrópatas y en mujeres. Se discute un aspecto fundamental como las interacciones medicamentosas y potenciales eventos adversos.

Estoy segura de que este documento es un gran aporte en el mantenimiento de la excelencia científica que caracteriza al médico Venezolano.

^{*} Presidenta de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

III Consenso Nacional para el manejo del paciente con Dislipidemia

Sociedad Venezolana de Cardiología, Sociedad Venezolana de Cardiología Preventiva, Fundación Venezolana de Medicina Interna, Sociedad Venezolana de Endocrinología, Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, Colegio Venezolano del Endotelio, Asociación Venezolana de Ateroesclerosis,

Asociación Venezolana para el Estudio de la Obesidad

Prólogo

Carlos Ignacio Ponte Negretti

Las enfermedades cardiovasculares, representan en nuestro país un grave problema de salud pública con severas implicaciones sociales y económicas. Los datos estadísticos del Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) confirman que dichas afecciones son actualmente la principal causa de muerte prematura y discapacidad, afectando particularmente a la población adulta más vulnerable económica y socialmente y en edad productiva lo cual implica un elevado costo social.

Al igual que en la mayoría de los países del mundo, en Venezuela las enfermedades cardiovasculares son el asesino número uno, al ubicarse desde hace al menos una década, como la primera causa de muerte, siendo responsables en el año 2011 de 30.548 defunciones, lo que equivale a que, aproximadamente, un venezolano fallece cada 12 minutos por enfermedad cardio y cerebrovascular⁽¹⁾. En cuestión de cifras comparativas, solo las muertes de causas cardíacas, se equiparan a la sumatoria de las ocurridas por cáncer y accidentes, las cuales ocupan el segundo y tercer lugar respectivamente como causas de muerte.

Existen contundentes y comprobadas evidencias que, establecen sin lugar a dudas, mediante la ejecución de políticas públicas agresivas (teniendo como objetivos la reducción de los factores de riesgo y la prestación de servicios de salud), encaminadas a la pesquisa para la detección temprana y el tratamiento efectivo, reduciendo a mediano y largo plazo la mortalidad cardiovascular en forma significativa.

En estudios de observación en distintas poblaciones alrededor del mundo se ha comprobado que cinco factores de riesgo (todos ellos modificables) son responsables de más del 90% de las enfermedades cardio y cerebrovasculares:

- Hipertensión arterial (HTA)
- Dislipidemia
- Tabaquismo
- Diabetes mellitus (DM)
- Obesidad y sobrepeso

Sin embargo, de todos ellos, los trastornos lipídicos tienen un peso muy significativo como causa individual de eventos cardiovasculares⁽²⁾.

Es importante destacar que a pesar que los enunciados previos son verdaderos en la mayoría de las regiones del mundo, en Venezuela no existen datos propios que permitan conocer el real impacto nacional, y por regiones que tienen los distintos factores de riesgos sociales, poblacionales e individuales en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y en su control.

Coordinador científico del III Consenso Nacional para el Manejo del Paciente con Dislipidemia

En consecuencia, cualquier programa de atención de enfermedades cardiovasculares requiere contemplar prioritariamente una política preventiva que incluya pautas de tratamiento de factores de riesgo cardiovasculares sencillos de aplicar, basadas en algoritmos de despistaje, diagnóstico y tratamiento y sustentadas por las evidencias científicas con probada eficacia en la prevención y el control de los factores de riesgo cardio- cerebrovascular.

Como respuesta a estas motivaciones se presenta el III Consenso Nacional Para el Manejo del Paciente con Dislipidemia, dirigido a médicos especialistas y no especialistas que no tengan acceso a información actualizada de primera línea y al personal responsable de las políticas de salud para ayudar en la toma de decisiones encaminadas a la reducción del riesgo cardiovascular.

Este consenso nace como una necesidad de plasmar en un documento nacional los resultados recientes de ensayos clínicos integrándolos en esquemas de diagnóstico y tratamiento actualizados, simples y aplicables en Venezuela. En este consenso, a pesar de polémicas que han surgido recientemente, mantenemos conceptos como la necesidad de metas terapeúticas de LDL colesterol ya que consideramos que son necesarias para orientar la terapia, optimizar e individualizar la reducción de riesgo y monitorear el cumplimiento de la terapia. En ese mismo sentido respaldamos la importancia de tratar las otras fracciones lipídicas, específicamente a las lipoproteínas ricas en triglicéridos y el colesterol HDL, sobre todo porque en nuestro país, como en la mayoría de los países latinoamericanos, la dislipidemia aterogénica, caracterizada por triglicéridos altos, HDL colesterol bajo y LDL colesterol normal o bajo es la anormalidad lipídica mas frecuente.

Para finalizar, cabe destacar que los principios fundamentales que guiaron desde el inicio la elaboración de este documento y que se convirtieron en una exigencia indispensable, fue el alto nivel académico y el balance entre evidencias, experticia, conocimiento fisiopatológico y clínico.

Referencias

- Ministerio del Poder Popular para la Salud, Anuario mortalidad 2011. Caracas Enero 2014
- 2.- Lanas F et al, INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation 2007;115;1067-1074.

Capítulo 1 Patogénesis de la aterosclerosis

La aterosclerosis, la forma más frecuente de arterioesclerosis, es una enfermedad arterial degenerativa crónica responsable de la producción de múltiples síndromes clínicos, tales como la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial oclusiva periférica.

La aterosclerosis, como enfermedad, quizás sea tan antigua como la civilización misma, tal y como lo han demostrado estudios imagenológicos hechos en momias egipcias de más de 3500 años de antigüedad⁽¹⁾.

Es una enfermedad adquirida que ocurre como consecuencia de un proceso complejo en el cual interactúan la genética - que condiciona la susceptibilidad individual - y el ambiente (factores de riesgo, factores hemodinámicos, etc). La aterosclerosis es una condición progresiva, focal y multicéntrica que afecta la íntima de las arterias de calibre grande y mediano, tales como la aorta y sus ramas ilíacas y femorales, las coronarias, las carótidas y las arterias cerebrales; sin embargo algunas arterias dentro de este rango permanecen casi inmunes al proceso aterosclerótico, como es el caso de las mamarias internas y las intramiocárdicas, mientras que otras, como la mitad proximal de las arterias coronarias descendente anterior y circunfleja, coronaria derecha, la aorta torácica descendente infrarrenal y la pared externa de la bifurcación carotídea y de las coronarias son muy vulnerables(2-3). Esta heterogeneidad en su aparición dentro del árbol arterial ocurre pese a que los factores de riesgo para la aterosclerosis (niveles de colesterol plasmático, hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo, entre otros) actúan homogéneamente sobre toda la vasculatura.

Estudios biomecánicos han sugerido que un factor común de origen hemodinámico que explicaría estas ubicaciones preferenciales, lo constituye la existencia de un bajo estrés parietal de roce acompañado con un patrón complejo de flujo secundario. Estas características originan modificaciones estructurales en las uniones entre las células endoteliales locales, alterando la permeabilidad, el ingreso de partículas aterogénicas⁽⁴⁾ y la expresión genética de mediadores (mitógenos, factores de diferenciación, citoquinas, proteasas, componentes de matriz y agentes vasoactivos) y la colonización por células progenitoras reparadoras. Del balance local entre las influencias reparadoras y las que promueven daño anatómico o funcional, en presencia de una cierta cantidad de colesterol plasmático, necesario para iniciar el proceso, es que se deriva la génesis de la aterosclerosis⁽⁵⁻⁷⁾.

Cambios morfológicos y funcionales en el proceso aterosclerótico

La lesión fundamental de la aterosclerosis es la placa, la cual esta constituída por una alteración estructural y funcional de la íntima que se extiende, posteriormente, a lo largo de la evolución de esta enfermedad, a la media y la adventicia.

El modelo explicativo de la aterogénesis, prevalente en la actualidad, es la teoría de "Respuesta a la Retención" (8), la cual establece que el evento inicial en este proceso es la retención subendotelial de lipoproteínas contentivas de apolipoproteina-B. La entrada de estas moléculas está influenciada por varios factores: el tamaño de la partícula, su carga y composición bioquímica, el grado de permeabilidad endotelial, su concentración plasmática y la etapa de la vida en que se hace la exposición endotelial a éstas moléculas (9), siendo los dos últimos factores los más importantes.

El LDL-Colesterol plasmático es la partícula aterogénica por excelencia; sin embargo otras lipoproteínas contentivas de Apo-B como la lipoproteína (a) [Lp(a)] y los remanentes de lipoproteínas también contribuyen a la aterogenicidad^(10,11). Esta acumulación, inicialmente extracelular, de moléculas aterogénicas ocurre dentro de un área normal de la pared vascular humana llamada engrosamiento

difuso de la íntima⁽¹²⁾; la cual, si bien es cierto, no es parte del proceso de aterogénesis, siempre está presente en las áreas de las arterias que son susceptibles al desarrollo de aterosclerosis, aún desde la edad fetal y la lactancia^(13,14).

Las áreas de engrosamiento difuso de la íntima son ricas en moléculas de la matriz subendotelial, principalmente proteoglicanos que, como el biglicano y el versicano, retienen a las lipoproteínas(15) con la colaboración de otras moléculas de la matriz extracelular como son la lipasa de lipoproteína, la esfingomielinasa secretoria y la fosfolipasa secretoria A2(16). Las lipoproteínas retenidas son modificadas (agregadas y oxidadas) y producen una serie de acciones biológicas, entre las que se encuentra la producción de proteína quimioatrayente de monocitos-1, que desarrolla una respuesta inflamatoria maladaptativa, parcialmente caracterizada por la entrada de monocitos al espacio subendotelial, donde se diferencian a macrófagos y fagocitan las lipoproteínas retenidas y modificadas convirtiéndose en células espumosas.

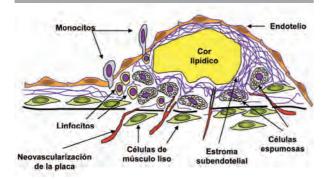
Adicionalmente, las lipoproteínas modificadas contribuyen a la disminución de la actividad biológica del óxido nítrico y estimulan al propio endotelio para su transformación fenotípica en células disfuncionantes y proinflamatorias que secretan moléculas tales como la molécula adhesiva de células vasculares (VCAM-1), la molécula adhesiva de células endoteliales (ECAM-1), E-selectina, Pselectina. Este endotelio disfuncionante, además genera sustancias protrombóticas como el tromboxano A2, y sustancias antitrombolíticas como el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1). La modificación del fenotipo endotelial, se debe al cese de la inhibición sobre el factor nuclear Kappa-B (NF-κB) que media la regulación del tráfico intracelular de señales. Tambien, las lipoproteínas oxidadas disminuyen la disponiblidad de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial, y activan la síntesis de enzimas tales como la NADPH oxidasa, que genera especies reactivas de oxígeno.

Los linfocitos T entran también a la lesión aterosclerótica en formación, donde reconocen antígenos locales y producen respuestas inmunológicas que

contribuyen inicialmente a la inflamación local y crecimiento de la placa⁽¹⁷⁾. Todas estas acciones implican que la disfunción endotelial, la inflamación y la oxidación son procesos esenciales en la génesis de la aterosclerosis.

A medida que la lesión progresa, los macrófagos mueren y producen áreas confluentes de necrosis contentivas de restos celulares, cristales de colesterol, proteasas y material protrombótico que constituyen el centro de la placa aterosclerótica en formación (Cor lipídico) (Figura 1.1).

Figura 1.1. Esquema de una placa aterosclerótica mostrando sus elementos esenciales



Las células de músculo liso son atraídas a la íntima donde se diferencian y promueven la formación de una cápsula fibrosa de colágeno que representa una reacción cicatricial que envuelve a la lesión inicial. Estas células son también capaces de almacenar lipoproteínas para convertirse en células espumosas, y de producir varias moléculas de importancia biológica como el factor tisular, abundante en lesiones ateroscleróticas avanzadas, y la proteína pro-apoptótica BAX⁽¹²⁾.

En las placas avanzadas, profundamente infiltradas de células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T) que liberan mediadores capaces de producir un aumento de la degradación de la matriz extracelular y de la síntesis de colágeno, se observa adelgazamiento y debilidad de la cápsula fibrosa, la cual puede erosionarse o, mas frecuentemente, romperse por efecto de los factores hemodinámicos, favoreciendo la interacción de los componentes del núcleo lipídico de la placa, especialmente del factor tisular. La corriente sanguínea puede

causar activación plaquetaria y de la cascada de coagulación, lo cual genera trombosis suprayacente al sitio de lesión de la placa y conduce a la producción de un evento clínico. Prueba de esto es que las placas, predominantemente compuestas por ésteres de colesterol, con amplia infiltración de células inflamatorias tienen una mayor propensión a la ruptura, en contraposición a las placas viejas, con mayor cantidad de cristales de colesterol y menor infiltración celular inflamatoria.

Por otro lado, las lesiones de ruptura de la placa pueden corregirse con la colonización por células de músculo liso que depositan nuevo colágeno, se re-endotelizan y restauran la solución de continuidad en la íntima vascular, pero con el inconveniente de que aceleran, así, la progresión de la obstrucción de la luz vascular.

En las placas erosionadas, no rotas, que explican hasta el 40% de trombosis coronarias fatales, hay soluciones de continuidad endotelial, sin ruptura de la cápsula fibrosa sobre una placa caracterizada por mayor proliferación de células de músculo liso que células inflamatorias y por la presencia de abundantes proteoglicanos. Estas placas producen trombos que se generan sobre esta íntima alterada y, generalmente, no causan obstrucciones trombóticas tan críticas como las producidas en las placas rotas⁽¹⁸⁾.

Recientemente se ha determinado también, que los micro-RNA, son pequeños nucleótidos no codificantes capaces de regular, aproximadamente, el 30% de todos los genes productores de proteínas, pueden inducir represión de la traducción del RNA y actuar como reguladores de la inflamación, la angiogénesis y la apoptosis y, por lo tanto, modificar la vulnerabilidad de la placa⁽¹⁹⁾.

El depósito del colesterol en la íntima, la hipoxia presente en la placa aterosclerótica y, quizás también, la liberación de micropartículas cargadas de factor tisular desde los macrófagos apoptóticos, estimulan la secreción de factor de crecimiento vascular derivado del endotelio (VEGF) y facilitan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la placa aterosclerótica. Esta neovascularización de la placa

es un marcador de vulnerabilidad: los nuevos microvasos coronarios contienen células endoteliales de morfología anormal, con alteración de sus uniones estrechas y de la capacidad de adhesión leucocitaria que facilitan mayor permeabilidad y la producción de hemorragias intraplaca con efectos pro-oxidantes deletéreos causados por la hemoglobina liberada. Esta hemorragia intralesional también promueve el crecimiento de la placa y el reclutamiento y activación de macrófagos que, a su vez, causan mayor liberación de proteinasas y favorecen la ruptura de la cápsula fibrosa de la placa⁽²⁰⁻²²⁾.

Finalmente, las placas ateroscleróticas, tanto en sus componentes ricos en lípidos o en colágeno, pueden sufrir un proceso activo y controlado de calcificación que incrementa con la edad de las lesiones y representa un marcador de la extensión del proceso aterosclerótico, pero no se correlaciona ni con la severidad de la estenosis, ni con la vulnerabilidad de la placa⁽²³⁾.

El transporte reverso del colesterol, mediado por las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) constituye un importante mecanismo de protección antiaterogénica, por lo que las reducciones del HDL-C plasmático están claramente asociadas a un incremento en el desarrollo de la aterosclerosis⁽²³⁾.

Clasificación de las lesiones ateroscleróticas

Del estudio seriado de arterias coronarias y aortas humanas obtenidas de autopsia, se han logrado distinguir ocho tipos característicos evolutivos de las lesiones ateroscleróticas⁽²⁴⁾.

Lesiones I y II están caracterizadas por la acumulación intracelular de lípidos en macrófagos (células espumosas) y en células de músculo liso de la íntima.

- Lesiones tipo I son microscópicas y no aumentan el grosor de la íntima.
- Lesiones tipo II son generalmente apreciables a simple vista como estrías o placas amarillentas que sí aumentan el grosor de esta capa, pero no producen obstrucciones al flujo sanguíneo.
- Lesiones tipo III son un puente entre las

- lesiones mínimas y la placa ateromatosa propiamente dicha. En estas lesiones, aparte de los cambios ya mencionados, hay múltiples acúmulos extracelulares separados de lípidos y disrupción de la arquitectura del estroma de la íntima.
- Lesiones tipo IV (ateroma), se caracterizan por la presencia de una extensa acumulación de lípidos extracelulares en la íntima (núcleo lipídico) provenientes del influjo de lipoproteínas del plasma y de la desintegración de células espumosas. En el interior del núcleo lipídico y en sus bordes pueden verse células modificadas de músculo liso, algunas de las cuales tienen acúmulos microscópicos de calcio. Las áreas de la intima suprayacente y, especialmente, los bordes del núcleo lipídico, contienen macrófagos, linfocitos y mastocitos. Hay también un número variable de capilares neoformados circundando el núcleo lipídico. Las lesiones tipo IV tienen una ubicación excéntrica lo que, al corte transversal de las arterias, les confiere el aspecto de media luna. El engrosamiento producido por estas lesiones podría no conducir a disminuciones significativas de la luz arterial, toda vez que se establece un proceso de remodelado vascular excéntrico que tiende a mantener la luz dentro de límites casi normales(25). Estas lesiones generalmente no son visibles angiográficamente sino con ultrasonido intravascular, con tomografía de coherencia óptica, o con angiotomografía de alta resolución. La identificación de estas lesiones podría tener implicaciones pronósticas y terapéuticas ya que las lesiones tipo IV pueden desarrollar fisuras, hematomas y trombosis que conduzcan a progresión de la aterosclerosis.
- Lesiones tipo V son aquellas en donde una o varias capas de tejido fibroso, constituidas especialmente por colágeno se agregan a la lesión de tipo IV (fibroateroma). Esta cápsula de colágeno se deposita como respuesta a la desorganización estructural inducida por el desarrollo del núcleo lipídico. Las lesiones tipo IV y V pueden

- complicarse con el desarrollo de uno o más episodios de ruptura y trombosis mural.
- Lesiones tipo VI originan la mayor parte de la morbimortalidad asociada a las lesiones ateroscleróticas y se caracterizan por tener los mismos cambios morfológicos de los dos tipos precedentes, pero en ellas se añaden la presencia de fisuras, roturas o ulceraciones de la placa, acompañadas de hematomas, hemorragias o depósitos trombóticos.
- Lesiones tipo VII son placas ateroscleróticas avanzadas con todas las alteraciones morfológicas antes descritas, pero acompañadas de un extenso proceso de calcificación.
- Lesiones tipo VIII, conocidas como lesiones fibrosas, están formadas casi por completo de colágeno, que a veces está hialinizado, y un componente lipídico en cantidad mínima o, incluso, ausente. Estas lesiones pueden obstruir severamente la luz arterial o, incluso, ser oclusivas.

A pesar de conocerse que la aterosclerosis es tan vieja como la civilización misma, no ha sido sino en el último siglo y, especialmente, en los últimos 50-60 años que el avance de la investigación ha permitido un crecimiento exponencial en el conocimiento de sus mecanismos patogenéticos; sin embargo, como en toda acción humana, son más las incertidumbres y los desconocimientos que las verdades sabidas: Hoy por hoy necesitamos aclarar cuál es el primum movens del proceso, la retención lipídica o la disfunción endotelial; deseamos conocer toda la urdimbre de procesos de señalización intracelular que gobiernan tales acciones; y, más importante aún desde el punto de vista práctico, cómo caracterizar y predecir la vulnerabilidad de las lesiones y los mecanismos, si existen, con los cuales controlar la reversión del proceso aterosclerótico. Quizás el futuro próximo guarde la resolución a estas interrogantes.

Referencias

- Allam AH, Thompson RC, Wann S, Miyamoto MI, Nur el-Din A et al. Atherosclerosis in Ancient Egyptian Mummies. The Horus Study. J Am Coll Cardiol Img 2011;4:315-27.
- 2. Davies MJ. Atlas of coronary artery disease. Lippincott-Raven

- Publishers. Philadelphia, 1998.
- Edwards WD. Pathology of Myocardial Infarction and Reperfusion. En, Current Topics in Cardiology. Acute Myocardial Infarction. Bernard J Gersch & Shahbudin H Rahimtoola. Ed, Elsevier Science Publishing Co. Inc. New York 1991.
- Bassiouny HS, Sakaguchi Y, Goudet CA, Vito R, Glogov S. Pathobiology of Symptomatic Carotid Atherosclerosis. En, The Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Understanding, Identification and Modification. Fuster V, Edt. American Heart Association Monograph Series. Futura Publishing Company, Inc. New York 1999.
- Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Lorsordo DW, Lam GKW, Wassef M, Dzau VJ. Atherosclerosis 2005. Recent Discoveries and Novel Hypotheses. Circulation 2005;112:3348-53
- Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. Am Heart J 1995;130:580-600.
- Walker ARP. Cholesterol: how low is low enough? BMJ 1999:318:538.
- Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995;15:551-61
- McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation 2007;115:1948-67.
- Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. Clin Res Cardiol 2006;95:393-404.
- Twickler T, Dallinga-Thie GM, Chapman MJ, Cohn JS. Remnant lipoproteins and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2005;7:140-147.
- Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. Cardiovasc Res 2008;79:14-23.
- Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. Virchows Arch 2002; 441:279-88.
- Ikari Y, McManus BM, Kenyon J, Schwarz SM. Neonatal intima formation in the human coronary artery. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:2036-40.
- Khalil MF, Wagner WD, Goldberg IJ. Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:2211-18.
- Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis. Circulation 2007;116:1832-44.
- Hanson GK. Atherosclerosis- An Immune Disease. The Anitschkov Lecture 2007. Atherosclerosis 2009;202:2-10.
- Braumwald E. Coronary Plaque Erosion. Recognition and Management. J Am Coll Cardiol Img 2013; 6:288-89.
- Haver VG, Slart RHJA, Zeebregts CJ, Peppelenbosch MP, Tio RA. Rupture of Vulnerable Atherosclerotic Plaques: microRNAs Conducting the Orchestra? Trends Cardiovasc Med 2010;20:65-71.
- Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The Year in Atherothrombosis. J Am Coll Cardiol 2009;53:1326–37.
- Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The Year in Atherothrombosis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1487–98.
- Moreno PR, Purushothaman K-R, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. Circulation 2006;113:2245-52.

- 23. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its determinants. En, Hurst's The Heart. Fuster V, Wayne Alexander R, O'Rourke RA, Edts. Mc Graw Hill. 10th Edit. New York, 2001.
- 24. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. Circulation 1995;92:1355-74.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316:1371-75.

Capítulo 2

Definición y clasificación de los factores de riesgo. Abordaje inicial al paciente con dislipidemia. Evaluación y clasificación de las dislipidemias. Estimación del riesgo cardiovascular global. Biomarcadores

Introducción

Numerosos estudios epidemiológicos han establecido claramente el papel fundamental de los factores de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis, principal responsable de la enfermedad arterial coronaria (EAC), la cual a su vez es la primera causa de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países incluyendo por supuesto a Venezuela, en donde en el año 2011 fallecieron 42.000 venezolanos por causas de enfermedad aterosclerótica tanto cardíaca como cerebral⁽¹⁾. Los esfuerzos dirigidos para prevenir las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis han dado resultados impresionantes en las últimas décadas y representan el núcleo principal de diversas pautas de tratamiento.

El proceso de la prevención cardiovascular estipula tres etapas: estimación del riesgo cardiovascular individual, definir las metas terapeúticas y determinar las estrategias para alcanzar esas metas.

La estimación del riesgo cardiovascular global (RCVG)^(2,3), evalúa todos los factores de riesgo presentes y con ello:

- Es posible predecir la probabilidad de desarrollo de un evento cardio o cerebrovascular futuro.
- Permite determinar el tipo y la intensidad del tratamiento junto a las metas a alcanzar.

• Contribuye a priorizar el tratamiento de los factores de riesgo.

En consecuencia, la decisión terapéutica no debe estar basada en un solo factor de riesgo moderadamente elevado, por ejemplo, el LDL-C, sino más bien en la determinación del riesgo individual del paciente con el objetivo fundamental de la reducción de dicho riesgo y no el mero control de una cifra de colesterol⁽⁴⁾.

En este sentido no existe ningún estudio clínico controlado en los pacientes con dislipidemia que busque un determinado nivel meta de LDL-C para determinar cuál es la reducción de riesgo; lo que se ha hecho, hasta la fecha, es inferir las metas terapéuticas a partir de los valores alcanzados luego de las diferentes intervenciones en los ensayos clínicos⁽⁵⁾.

En este III Consenso Nacional se insiste en la necesidad de la reducción del riesgo como objetivo de la terapia a través de la optimización de los niveles lipídicos como ya había sido postulado en el consenso anterior⁽⁴⁾, concepto que ha tenido resonancia en las nuevas guías recientemente publicadas por el Colegio Americano de Cardiología y por la Asociación Americana del Corazón⁽⁶⁾ (ACC/AHA por sus siglas en inglés); sin embargo, mantenemos la necesidad de establecer metas terapeúticas porque son útiles para orientar la terapia, optimizar e individualizar la reducción de riesgo y monitorear el cumplimiento de la terapia.

Definición de términos

Antes de precisar la forma de definir el riesgo individual, es primordial aclarar algunos conceptos básicos.

Estado de salud: Condición del cuerpo y mente del individuo, producto de la interacción equilibrada de un conjunto de factores cuya alteración puede desencadenar el comienzo de procesos patológicos.

Riesgo: Probabilidad de desarrollar una enfermedad o de sufrir un evento clínico a consecuencia de la misma.

El riesgo se calcula a partir de escalas o algoritmos debidamente validados en la población

basados en la presencia de factores de riesgo y/o en el hallazgo de una enfermedad subclínica.

Factor de riesgo: Condición que antecede a la aparición de una enfermedad o sus desenlaces, manteniendo una correlación estadística y con un alto poder predictivo, y su modificación hacia más o hacia menos tiene una relación proporcional con la probabilidad de sufrir un evento vascular: cardíaco, cerebral o vascular periférico, además de poseer un mecanismo patogénico plausible⁽⁶⁾.

Meta: Es el nivel ideal (cuantitativo o cualitativo) que deben alcanzar los factores de riesgo modificables o controlables, con las estrategias terapéuticas con la finalidad de reducir al mínimo el riesgo de un evento cardiovascular.

Prevención: Consiste en el manejo a largo plazo de uno o varios factores de riesgo para evitar o retrasar el desarrollo de una enfermedad y/o sus secuelas o la muerte.

Prevención primordial: Comprende toda conducta destinada a evitar la aparición de factores de riesgo modificables en sujetos aparentemente sanos, a través de estrategias de educación poblacional, familiar e individual.

Prevención primaria: Toda estrategia preventiva dirigida a reducir el riesgo de desarrollo de aterosclerosis en pacientes sin manifestación clínica previa.

Se destaca de este concepto la necesidad de cambiar el paradigma y la prevención debe ser precoz, fundamentalmente para evitar la enfermedad aterosclerótica y no el evento cardiovascular.

Prevención secundaria: Son las intervenciones realizadas en pacientes que ya han tenido manifestaciones clínicas de enfermedad aterosclerótica, o en quienes se ha demostrado aterosclerosis subclínica con el objetivo de evitar la aparición o recurrencia de un evento vascular e impedir la progresión de la enfermedad, el deterioro de la capacidad funcional o la muerte del individuo.

Puntos de corte para intervención: Representan el límite de un factor de riesgo por encima del cual se requiere iniciar acciones para conseguir los objetivos terapéuticos óptimos.

Riesgo cardiovascular global (RCVG): Es la estimación válida de la probabilidad de un evento cardiovascular definido en un período de 5, 10 o

más años, en individuos sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular al momento del examen^(2,3).

Riesgo residual: Riesgo remanente que existe después de que se hayan implementado las medidas terapéuticas de manera óptima⁽⁸⁾.

Abordaje del riesgo cardiovascular global

El proceso de prevención cardiovascular debe empezar por la estimación del riesgo individual de cada paciente para una vez establecido, buscar la mejor estrategia para reducirlo.

Desde el desarrollo de escalas para valorar el RCVG, se dispone de nuevas directrices que resaltan el efecto de múltiples factores de riesgo y el médico está en la obligación de emplearlas, más aun si se tiene en cuenta que, de acuerdo, a los resultados del estudio INTERHEART, colectivamente los nueve factores controlables de riesgo de eventos coronarios representaron el 90% del riesgo atribuible a la población (PAR por sus siglas en inglés) en los hombres y del 94% en las mujeres(10). Particularmente, entre los participantes de Latinoamérica, se obtuvo que la obesidad abdominal (definida por la relación cintura-cadera) fue más importante ocurriendo en el 48,5% frente al 38,2% en los demás países que integraron el estudio, seguido por 40,8% para la dislipidemia y 38,4% para el tabaquismo(10). En conjunto estos tres factores fueron responsables del 88% del PAR en América Latina.

En resumen

- La determinación del RCVG es paso inicial obligatorio en el proceso de la prevención CV
- La reducción del RCVG es la meta fundamental del tratamiento.
- Los factores de riesgo cardiovascular muestran una asociación continua con el riesgo no existiendo un umbral límite para la enfermedad.
- Raras veces están presentes de manera aislada y la presencia de varios de ellos es más la regla que la excepción.
- La sumatoria de ellos incrementa el RCVG de manera exponencial.

En el estudio de Framingham el mayor número de infartos ocurrió con cifras de CT inferiores a 225 mg/dL. Además hubo el doble de infartos del miocardio con niveles inferiores a 200 mg/dL que en niveles superiores a 300 mg/dL. Menos del 5% de la población tiene un CT superior a 300 mg/dL y casi la mitad tiene un CT por debajo de 200 mg/dL.

Aunque la incidencia del infarto del miocardio (IM) es más alta en las personas con un CT superior a 300 mg/dL, entre ellas sucede la mitad del número de casos totales que en personas con niveles por debajo de 200 mg/dL por ser estos valores los que predominan en la población general.

Sabemos que la determinación del LDL-C tiene un valor de predicción más alto que el CT, sin embargo todavía quedan individuos que teniendo el LDL-C por debajo de 100 mg/dL están en riesgo de sufrir un evento vascular. Por lo tanto, se deben utilizar otros parámetros que ayuden en la determinación del riesgo, como es el caso p ej. de la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), cuya elevación nos alerta sobre el grado de microinflamación vascular en la enfermedad aterosclerótica como fue sugerido en el estudio JUPITER⁽¹²⁾.

La determinación de HDL-C también es importante; los resultados obtenidos en estudios como el INTERHEART⁽⁹⁾ y el AMORIS⁽¹³⁾, indican que entre las variables evaluadas: CT, HDL-C, LDL-C, triglicéridos, apolipoproteína B (apo B), apolipoproteína A-I (apo A-I), la relación de apo B/apo A-I fue la que mejor pronosticó el riesgo de la población evaluada.

Los estudios de prevención primaria y secundaria indican que el descenso del LDL-C se acompaña de disminución de la morbimortalidad por EAC, sin embargo, estos mismos resultados demuestran que permanece un porcentaje significativo de pacientes desprotegidos a pesar de que cuentan con valores de LDL-C inferior a 100 mg/dL⁽¹⁴⁾. Sin embargo, los resultados de diversos estudios como el REVERSAL⁽¹⁵⁾, PROVE-IT⁽¹⁶⁾, TNT⁽¹⁷⁾ y JUPITER⁽¹²⁾ señalan que un porcentaje de los individuos con cifras menores de LDL-C de 100

mg/dL todavía persisten en riesgo. Por lo tanto se sugiere la cifra de 70 mg/dL de LDL-C^(18,19) o menos como valor óptimo por acercarse a valores más adecuados para una mayor reducción de riesgo. Cifras mas bajas de LDL-C⁽¹⁴⁾, como en el caso del estudio ASTEROID⁽²⁰⁾ se asociaron con una mayor regresión de la placa aterosclerótica siendo el promedio de LDL-C alcanzado menor a 60 mg/dL.

Los efectos colaterales potenciales relacionados al valor bajo de LDL-C no tienen ninguna evidencia actualmente. Por otra parte, el temor de un aumento de los eventos adversos de los fármacos a dosis alta también parece desaparecer, ya que en estudios como el PROVE-IT(16), 20TNT(17), REVERSAL(15), ASTEROID(9) y JUPITER(12) tales efectos no fueron de importancia clínica y el meta análisis del Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration(21) concluyó que la eficacia y seguridad del tratamiento intensivo en 26 estudios aleatorios se tradujo en una reducción adicional en los eventos clínicos sin menoscabo de la seguridad. La reducción del LDL-C a valores meta tan bajos como los planteados puede ser muy difícil en pacientes en los cuales las cifras iniciales sean altos. Valores iniciales de LDL-C superiores a 150 mg/dL indican que se deberá disminuir en más del 50% esta cifra, razón que justifica emplear las estatinas más potentes, a dosis más alta o la combinación de hipolipemiantes.

Escalas para el cálculo del RCVG

Se conocen varias escalas para la estimación del RCVG, de acuerdo con la población evaluada; sin embargo, ninguna de ellas es perfecta.

La evaluación global del riesgo permite cuantificarlo de manera individual para cada paciente y determinar el tratamiento integral de los factores de riesgo presentes, priorizando su atención, estableciendo las metas a las cuales es preciso llegar para impactar sobre el riesgo de manera importante y, en consecuencia, es un requisito primordial en la evaluación de todos los pacientes.

Hasta el momento, las tres escalas más utilizadas son la Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE por su siglas en inglés), la de

Framingham y la de Reynolds. Aunque todas ellas han sido ampliamente validadas, no incluyen todos los parámetros que determinan la modificación del RCVG; sin embargo, sus análisis se sustentan principalmente sobre los factores mayores de riesgo (lípidos, cifra de presión sistólica y tabaquismo) como la de Framingham y el SCORE, mientras que la de Reynolds toma en cuenta la historia familiar de EAC prematura y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus).

Otro aspecto importante es que la mayoría de los participantes en el desarrollo y validación de las escalas son de origen caucásico. A pesar de ello, representan una herramienta muy útil y de uso obligado para la planificación e intensidad de las estrategias terapéuticas a emplear para reducir el RCVG.

SCORE. Permite estimar el riesgo de un evento aterotrombótico mortal (por ejemplo IM, ictus, aneurisma de aorta u otros) durante un período de diez años⁽³⁾. En la escala del SCORE se integraron los siguientes factores de riesgo: sexo, edad, ser fumador o no, presión arterial sistólica, colesterol total o la relación colesterol total/HDL.

Con este modelo se han desarrollado unas tablas de fácil consulta que son diferentes en los países europeos de alto riesgo (norte de Europa) y los de bajo riesgo que corresponde a los del sur de ese continente. Se ha sugerido que en Latinoamérica, a falta de tablas propias, se utilicen las escalas correspondientes a la de los países de riesgo bajo⁽²²⁾.

Escala de Framingham. Enfoca el problema del riesgo global al incluir en la evaluación del paciente los valores de presión arterial, fumar, sedentarismo y obesidad entre otras⁽²³⁾. Ha sido la escala más validada en el mundo, ha servido de estándar de referencia en innumerables estudios clínicos y como patrón de comparación para otras escalas. Apenas exige un par de minutos (hay versiones electrónicas que pueden obtenerse de muchas bibliotecas web en español) y es una herramienta valiosa para que el paciente entienda la importancia del tratamiento.

Escala de riesgo de Reynolds (RRS)

Desarrollado y validado usando la data de 24.558 mujeres sanas y 10.724 hombres estadounidenses quienes fueron seguidos periódicamente por 10 años, observando la aparición de eventos como infarto del miocardio, ictus, angioplastia (desde uso de balón para recanalizar una arteria obstruida hasta colocación de malla en la luz arterial), cirugía de revascularización coronaria o muerte atribuida a enfermedad cardíaca^(24,25).

Entre los parámetros que toma en cuenta para el cálculo tenemos: la edad (límite 80 años), presión arterial, valores de colesterol y si fuma actualmente. Además, añade la información de otras dos variables: la PCRus (indicador de inflamación) y si algunos de sus padres tuvo un ataque cardíaco antes de alcanzar la edad de 60 años (una medida del riesgo genético). La herramienta electrónica para esta escala puede obtenerse en:

http://www.reynoldsriskscore.org/home.aspx.

Categorías de riesgo

Ante la ausencia de una escala de riesgo validada óptimamente en la población venezolana se propone una tabla de categorías de riesgo (tabla 2.1) basada en hallazgos clínicos, antecedentes personales, presencia de factores de riesgo y en la existencia o no de aterosclerosis subclínica, la cual es de fácil manejo y su utilización para cada paciente facilita la estratificación del riesgo individual y ayuda en la toma de decisiones terapéuticas.

Esta clasificación está basada en la previamente propuesta en el consenso venezolano publicado en el año 2005⁽⁴⁾ con las modificaciones y actualizaciones pertinentes. Esta clasificación de los pacientes en cuatro categorías según su riesgo individual es compartida por las recomendaciones del ACC y AHA publicadas recientemente⁽⁶⁾.

Puntos de corte y metas del tratamiento

La importancia de identificar individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular que desarrollarán enfermedad vascular más tarde en su vida ha llevado al desarrollo de numerosas guías^(2,18,19,28,29).

Tabla 2.1.		
Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
(Meta LDL-C menor a 130 mg/dL)	(Meta LDL-C menor a 100 mg/dL)	(Meta LDL-C menor a 70 mg/dL)
	Pacientes con dos o más fac- tores de riesgo con menos de 20% de sufrir enfermedad cardiovascular en los próxi- mos 10 años:	Enfermedad arterial coronaria
	· Hábito de fumar. Cualquier cigarrillo fumado durante los últimos tres meses	· Historia de EAC: infarto del miocardio, evidencia de isquemia silente, historia de angina inestable o de angina de pecho estable, historia de procedimientos de revascularización miocárdica (angioplastia, revascularización quirúrgica)
	Hipertensión arterial (≥140/90 mmHg o en tratamiento antihipertensivo)	Equivalentes de EAC
Pacientes con	· HDL-C bajo (< 40 mg/dL)	· Enfermedad arterial periférica (evidencia de ateromatosis).
Pacientes con uno o ningún factor de riesgo para enferme- dad arterial coronaria.	· Historia familiar de EAC pre- matura (en hombres: consan- guíneos de primer grado <55 años en mujeres consanguíne- as de primer grado <65 años)	· Enfermedad renal crónica
coronana.	· Edad (hombres > 45 años, mujeres > 55 años)	· Aneurisma de aorta abdominal (deformi- dad fusiforme mayor de 40 mm) ^b .
	· Evidencia de ateroesclerosis subclínica	· Enfermedad arterial carotídea, sintomática por ataque isquémico transitorio o por ictus, o asintomática con estenosis mayor del 50% evidenciado por ultrasonido o angiografía ^c .
	· Antecedente de preclamp- sia como marcador de riesgo, síndrome de ovarios poliquís- ticos y bajo peso al nacer	· Diabetes mellitus ^d .
	Si la persona tiene un HDL-C mayor de 60 mg/dL se resta un factor de riesgo de su cuenta. Si la persona tiene diabetes mellitus, se clasifica como equivalente de EACa.	· Múltiples factores de riesgo con un riesgo de EAC calculado superior al 20% en 10 años.

a) Si un sujeto es portador de otros factores de riesgo como: hipertrofia ventricular izquierda, PCRus >3, IMC >30 o cintura abdominal >94 cm hombre y 84 cm mujer o síndrome metabólico debe ser considerado en la categoría inmediata superior. b) En varones mayores de 50 años, fumadores y/o hipertensión arterial debe descartarse la presencia de aneurisma de aorta abdominal. c) Existe una relación entre los diferentes grados de grosor de la íntima-media (GIM) de la arteria carótida común y de la arteria carótida interna y otros estudios de ateroesclerosis subclínica con la predicción estadística de enfermedad coronaria aguda y el valor de corte es ≤ 0,9 para el GIM18. d) El criterio diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, según la American Diabetes Association (ADA), se basa en: glucemia en ayunas >126 mg/dL y/o glucemia a las 2 horas (después de una carga de 75 mg de glucosa) mayor de 200 mg/dL26,27.

Puntos de corte y metas del tratamiento

La importancia de identificar individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular que desarrollarán enfermedad vascular más tarde en su vida ha llevado al desarrollo de numerosas guías^(2,18,19,28,29).

El concepto de prevención a largo plazo obliga a la detección precoz de la dislipidemia. Esta pesquisa implica la prevención primordial en una edad poblacional con la finalidad de retardar los estadios iniciales de la aterogénesis. Debe recomendarse la realización de pruebas para determinar colesterol y triglicéridos desde la infancia (etapa escolar y adolescencia), ya que el riesgo puede revertirse con más facilidad en esta época de la vida, ver capítulo de dislipidemias en niños y adolescentes.

En otras palabras, si la aterogénesis se ignora hasta que la aterosclerosis avance, la intervención para estabilizar las lesiones existentes podría no alcanzar la meta de reducir el riesgo hasta el nivel de una persona con lesiones coronarias mínimas. Las personas con el mayor riesgo a largo plazo son aquellas ubicadas en el cuartil superior de niveles de colesterol⁽³⁰⁾. El diagnóstico y tratamiento precoz de las dislipidemias permite la oportunidad de detener el desarrollo de aterosclerosis durante la juventud. Ya hemos visto que no sólo las dislipidemias forman parte de los factores de riesgo, pero la detección precoz de todos ellos permitirá evitar o retardar la progresión de la aterogénesis.

En la tabla 2.1 se describieron las cuatro categorías de riesgo y a continuación (**Tabla 2.2**) se resumen los objetivos terapéuticos basados en los niveles de LDL-C y del colesterol no HDL.

Tabla 2.2. Objetivos terapéuticos de LDL-C y del colesterol no HDL según categorías de riesgo^(a)

Categorías de riesgo	LDL-C	Colesterol no HDL
Bajo	<130 mg/dL	<160 mg/dL
Intermedio	<100 mg/dL	<130 mg/dL
Alto y muy alto	<70 mg/dL	<100 mg/dL

Clasificación de los factores de riesgo

- Modificables (por lo general asociados al estilo de vida)
 - 1.1. Dieta hipercalórica y/o rica en grasas saturadas y colesterol.
 - 1.2. Dieta baja en omega 3.
 - 1.3. Consumo bajo de frutas y vegetales.
 - 1.4. Tabaquismo.
 - 1.5. Exceso en el consumo de alcohol (mayor riesgo de hipertensión arterial, miocardiopatía, ictus hemorrágico, muerte súbita).
 - 1.6. Sedentarismo
 - 1.7. Estrés psicosocial (ira, depresión, estrés, ansiedad, aislamiento social, bajo nivel socioeconómico)
- 2. No modificables (asociados a características personales)
 - 2.1. Edad y sexo (hombres mayores de 45 años y mujeres mayores de 55 años)
 - 2.2. Mujeres post-menopáusicas
 - 2.3. Historia familiar de enfermedad cardiovascular u otra enfermedad vascular aterosclerótica en hombres menores de 55 años, y en mujeres menores de 65 años.
- 3. Controlables
 - 3.1. Hipertensión arterial: Definida por valores igual o mayor de 140 mmHg para la presión sistólica y/o igual o mayor a 90 mmHg para la presión diastólica^(28,29).
 - 3.2. Dislipidemia⁽¹⁹⁾:

Colesterol total: Igual o mayor a 180 mg/dL.

LDL-C: Igual o mayor a 130 mg/dL.

HDL-C: Hombres < 40 mg/dL, mujeres < 45 mg/dL.

Triglicéridos: >150 mg/dL.

3.3. *Diabetes mellitus* según el criterio establecido por la OMS y la American Diabetes Association^(26,27): glucemia en

- ayunas mayor de 126 mg/dL o por encima de 200 mg/dL luego de una prueba de tolerancia a la glucosa.
- 3.4. Obesidad general y visceral. La primera está definida por el índice de masa corporal (IMC) según:

Sobrepeso: igual o mayor de 25 kg/m² y menor de 29,99 kg/m².

Obesidad: IMC igual o mayor de 30 kg/m².

La obesidad visceral o abdominal está definida por dos parámetros:

- a) Relación cintura/cadera: en hombres, mayor de 0,9 y en mujeres: mayor de 0,85.
- b) Incremento en la circunferencia abdominal, la cual es expresión de la adiposidad visceral y para la población latinoamericana⁽³¹⁾ se ha establecido como mayor de 94 cm para los hombres y de 88 cm en las mujeres.

La relación entre colesterol total y HDL-C (CT/HDL-C) y LDL/HDL son indicadores de riesgo con mayor capacidad de predicción que los valores aislados interpretados individualmente⁽³²⁾. Estos dos índices pueden ser considerados como similares, ya que dos tercios del colesterol plasmático se encuentran en la fracción LDL y ésta tiene una íntima correlación con el CT (**Tabla 2.3**)⁽³²⁾.

La relación apoB/apo A-I posee una confiabilidad mayor como variable de predicción de EAC que la relación CT/HDL-C8. Sin embargo, su escasa disponibilidad en los laboratorios clínicos impide su determinación de rutina. Valores elevados en la relación apoB/apo A-I indican un riesgo cuatro veces mayor para los hombres y de tres veces mayor para las mujeres⁽¹²⁾.

En el caso de sospecha de una dislipidemia secundaria deben realizarse los exámenes correspondientes (Ver más adelante).

- 4. Contribuyentes
 - 4.1. Factores trombogénicos. Se desconocen directamente los factores precisos protrombóticos o hemostáticos que predisponen al IM y los siguientes se han relacionado al riesgo de eventos coronarios: nivel elevado de fibrinógeno⁽³³⁾, factor VII

Tabla 2.3. Categorías de riesgo y metas para las relaciones de CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C y apoB/apoA-I en prevención primaria y secundaria, estratificada por género 32

Prevención primaria						Prevención s	ecundaria*	
Relaciones	Relaciones Nivel de riesgo Meta Hombres Mujeres Hombres Mujeres		Me	Meta		Nivel de riesgo		
			Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres		
CT/HDL-C	>5,0	>4,5	<4,5	<4,0	>4,0	>3,5	<3,5	<3,0
LDL-C/HDL-C	>3,5	>3,0	<3,0	<2,5	>3,0	>2,5	<2,5	<2,0
ApoB/ApoA-I	>1,0	>0,9	<0,9	<0,8	>0,8	>0,7	<0,7	<0,6

^{*}Nota: o equivalente de riesgo coronario

Abreviaturas: Apo, apolipoproteína; CT: colesterol total; HDL-C, colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; LDL-C, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad.

activado, PAI-1 (Factor inhibidor-1 de la activación del plasminógeno –1), factor de von Willebrand, factor V Leiden, proteína C y antitrombina III. Su determinación rutinaria no es aconsejable, aunque ante la presencia del síndrome metabólico la intervención con los cambios del hábito produce reducciones de estos factores. La sospecha de alguna anormalidad muy específica de tales factores, por ejemplo trombofilia, debe tomarse como una evaluación especializada desde el punto de vista hematológico y no como una rutina en todos los pacientes.

- 4.2. Prediabetes. Se refiere a un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucemia y la diabetes^(34,35). Comprende dos condiciones:
- a) Glucemia alterada en ayunas (GAA): entre 100 y 125 mg/dL
- b) Tolerancia alterada a la glucosa (TAG): Glucemia entre 140 a 199 mg/dL dos horas posterior a una carga de 75 mg de glucosa anhidra.

No son entidades clínicas propiamente, sino más bien categorías o condiciones que incrementan el riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular, siendo éste mayor en los casos de TAG.

Tanto la GAA como la TAG pueden existir aisladas o combinadas con el síndrome metabólico. Aunque su presencia no coloca al paciente en la categoría de riesgo alto como sucede si tuviera diabetes mellitus. La presencia de prediabetes indica que se

- debe intensificar la terapéutica que persiga el cambio del estilo de vida, disminución de peso e incremento de la actividad física 4.3. PCRus. Su determinación es útil para evaluar el RCVG, especialmente en aquellos en la categoría de riesgo intermedio lo que permitiría reclasificarlo en la categoría inmediata superior⁽³⁵⁾.
- 4.4. Hipertrofia ventricular izquierda, según criterios clínicos clásicos, electrocardiográficos, y/o ecocardiográficos.
- 4.5. Frecuencia cardíaca más de 80 latidos por minuto en el hombre y de 85 en la mujer⁽³⁷⁾.
- 4.6. Lipoproteína(a) [Lp(a)] mayor de 50 mg/dL⁽³⁸⁾, pero no debe determinarse rutinariamente por lo que no se recomienda en este consenso.
- 4.7. Homocisteína elevada. Su importancia ha ido decreciendo debido a la carencia de evidencia sólida y consistente⁽³⁹⁾, por lo que este consenso no recomienda su determinación de rutina.
- 4.8. Microalbuminuria: mayor de 20 μg/min o de 30 a 300 mg de albúmina en orina de 24 horas⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, actualmente se prefiere el cociente albúmina /creatinina en muestra aislada de orina (normal < 30 mg/g), preferiblemente en la primera orina de la mañana. Este cociente representa una buena estimación de la proteinuria y evita la recolección de orina de 24 horas. Para considerar que una persona tiene albuminuria son necesarios dos valores elevados en tres muestras obtenidas durante un período de 3 a 6 meses⁽⁴¹⁾.

Estimación de la función renal

a) Depuración de creatinina

Hombres: Rango: 97-137 ml/min/1,73 m² Mujeres: Rango: 88-128 ml/min/1,73 m²

b) Fórmula de Cockcroft-Gault⁽⁴²⁾ para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG)

Indicaciones: Función renal estable

- 1. Ancianos
- 2. Pesquisa general

Fórmula: Hombre = $(140 - edad) \times (peso)$ / (Cr suero x 72)

Mujer = $(140 - edad) \times (peso) \times 0.85 / (Cr suero \times 72)$

- 3. Fiabilidad: Tan exacta como la orina de 24 horas en la mayoría de casos.
 - c) Fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)⁽⁴³⁾.

Indicaciones: Enfermedad renal crónica estable

- 1. Paciente de edad media (30 a 50 años)
- 2. Raza negra
- 3. Nefropatía diabética

Fiabilidad

- 1. Mas exacta que la formula de Cockroft-Gault en la insuficiencia renal crónica.
- 2. Sobreestima la enfermedad renal crónica cuando se usa como herramienta general.
- 3. Subestima la TFG en ausencia de enfermedad renal
- d) CKD-EPI⁽⁴⁴⁾. Esta ecuación, es recomendada por las nuevas guías KDIGO 2012 dado que presenta una mejor exactitud que MDRD y es más precisa para estimar la TFG en sujetos con niveles de creatinina sérica en el rango normal, lo cual es especialmente relevante para el tamizaje de la enfermedad renal crónica.

Los calculadores para las fórmulas CG, MDRD, CK-EPI están disponibles en:

- www.kdoqi.org
- http://mdrd.com
- www.senefro.org
- 4.9. Otros factores de riesgo:
- Uso de anticonceptivos orales.
- Terapia de reemplazo hormonal en mujeres post-menopáusicas.
- Hipomagnesemia.
- Hipogonadismo masculino(45).

Estrés psicosocial como factor de riesgo

Un aspecto único discutido en consensos regionales⁽⁴⁶⁾ es la asociación directa que tiene el estrés psicosocial con un mayor riesgo cardiovascular en los países latinoamericanos. Dicha asociación fue demostrada en el subestudio de los participantes de esta región en el estudio INTERHEART⁽¹⁰⁾ con un impacto del riesgo de un nuevo infarto de OR 2,81 (IC:95% 2,07 – 3,82), superior al obtenido en la cohorte global y mayor al de otros factores como, por ejemplo, la dislipidemia (OR 2,31; IC 95%: 1,83-2,94). Este hecho fundamenta incluir al estrés psicosocial como un aporte único y original para Venezuela, asimilándolo como un factor de riesgo adicional a tomar en cuenta para clasificar el riesgo del paciente.

Abordaje inicial del paciente con dislipidemia

El interrogatorio ha de ser exhaustivo y el examen físico minucioso, especialmente relacionado a:

1. Antecedentes personales

Dislipidemia.

Enfermedad aterosclerótica precoz: Infarto del miocardio, ictus isquémico, enfermedad tromboembólica de cualquier tipo.

Diabetes mellitus de cualquier tipo.

Obesidad.

Hipertensión arterial.

Tabaquismo.

Disfunción eréctil.

Pancreatitis.

Preeclampsia, eclampsia.

Ovario poliquístico.

Hiperinsulinismo.

Hígado graso no alcohólico.

Uso previo de medicamentos hipolipemiantes.

Hábito alcohólico.

Hábito dietético: Consumo excesivo de grasas saturadas y/o carbohidratos refinados.

Grado de actividad física: sedentario, poca actividad (menos de 150 minutos por semana), actividad promedio (igual o más de 150 minutos por semana), de alto impacto.

2.- En el examen físico, determinar:

Signos vitales: Presión arterial y frecuencia cardiaca.

Peso, estatura, índice de masa corporal (IMC= peso/talla en metros al cuadrado). Circunferencia abdominal.

Distribución corporal de la grasa.

Hiperpigmentación de cuello y codos, pliegues cutáneos (acantosis nigricans). Hirsutismo (vello sexual masculino en la mujer).

Xantomas eruptivos y tuberosos, xantelasma. Estrías cutáneas violáceas.

Exploración de pulsos periféricos en miembros inferiores (femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior). Idealmente estudio del índice tobillo-brazo en caso de sospecha de enfermedad arterial de miembros inferiores.

Exploración manual de la tiroides.

Exploración cardíaca: Inspección, palpación y auscultación.

Palpación de hígado y bazo.

Evaluación y clasificación de las dislipidemias

Para hacer el diagnóstico de dislipidemia se recomienda solicitar un perfil lipídico mínimo⁽⁴⁾:

- 1. Al menos una vez en la edad escolar o adolescencia.
- 2. En menores de 18 años con antecedentes familiares de enfermedad aterosclerótica prematura.
- 3. En todo individuo mayor de 18 años.
- 4. En personas que posean, al menos, un factor de riesgo no lipídico (hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, diabetes).
- 5. En aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Componentes del perfil lipídico mínimo

Debe incluir todas las fracciones lipídicas y/o un perfil ampliado que comprenderá algunos parámetros complementarios para la evaluación integral del riesgo cardiovascular global (tabla 2.4).

Tabla 2.4. Perfil lipídico básico

- Colesterol total (CT)
- HDL-C
- Triglicéridos (TG)

A partir de estos valores, calcular:

- a) LDL-C por la fórmula de Friedewald (LDL-C= CT- (TG/5) HDL-C) que sólo es válida cuando los triglicéridos son menores de 400 mg/dL⁽⁴⁷⁾. En caso contrario, deberá solicitarse la determinación directa del LDL-C
- b) Colesterol no HDL, simplemente restando la cifra de HDL-C del valor del colesterol total. El valor de colesterol no HDL no debe ser mayor del LDL más 30 mg/dL.
- c) Colesterol no HDL no LDL: Representado fundamentalmente por los remanentes de quilomicrones (Triglicéridos).

Perfiles de lípidos

Es evidente que la determinación del perfil completo de los lípidos plasmáticos es la clave del diagnóstico de las dislipidemias y su evaluación basal debe comprender el colesterol total, triglicéridos y el HDL-C⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, como el colesterol total contiene las medidas de las fracciones aterogénicas (LDL, IDL y VLDL) y antiaterogénicas (HDL-C), no es adecuado para el monitoreo del tratamiento. Para este fin se prefiere el LDL-C y el HDL-C. De los dos existe una tendencia importante al uso preferencial del colesterol no-HDL, ya que es simple de calcular (no-HDL= colesterol total – HDL-C) y puede medirse sin estar en ayunas⁽⁵⁰⁾.

Por otro lado, el LDL-C debe ser medido en ayunas y su cálculo requiere de una asunción permanente de la relación colesterol/triglicéridos en VLDL de 0,45. Esta presunción no se mantiene en condiciones de no ayuno o cuando los triglicéridos en ayuno exceden de 350 mg/dL (4,5 mmol/L)⁽⁴⁹⁾. Además la relación se altera por el tratamiento con estatinas. Sin embargo, la principal razón del cálculo de LDL-C es la evaluación de hipercolesterolemia familiar antes del tratamiento.

Por el contrario, el colesterol no-HDL representa el contenido de todas las fracciones aterogénicas del plasma y guarda una estrecha relación con la concentración de apoB⁽⁵⁰⁾.

La lipoproteína(a) [Lp(a)]), está constituida por el LDL-C con una molécula de apo B100 y una proteína adicional, la apolipoproteína (a). La Lp(a) elevada se asocia con un incremento del riesgo de

enfermedad cardiovascular, particularmente si los niveles exceden de 50 mg/dL (500 mg/L) o 125 mol/L), con lo cual el riesgo de infarto del miocardio aumenta dos a tres veces⁽³⁸⁾. La asociación entre la Lp(a) elevada y el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular es continuo y no depende de los niveles de LDL-C.

Hay debate en relación al rol de otros factores de riesgo nuevos en la estimación del RCVG tales como los biomarcadores inflamatorios sistémicos, sin embargo, la evidencia actual sugiere que añaden poco y no son recomendados rutinariamente, en este consenso se recomiendan solo en pacientes con riesgo intermedio y que se tenga duda del riesgo real⁽⁵¹⁾.

El aspecto del suero puede orientar inicialmente. Si es turbio, se debe refrigerar a 4 °C durante 12 horas, para detectar una capa en el sobrenadante que indica la presencia de quilomicrones. Si la turbidez es generalizada, el aumento es a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que en la práctica corresponde a triglicéridos aumentados.

Clasificación de la dislipidemia en base a los resultados del laboratorio

Según el lípido alterado:

Hipercolesterolemia aislada Hipertrigliceridemia aislada Hiperlipidemia mixta Hipoalfalipoproteinemia (HDL-C bajo)

Según las causas: A todo paciente que se diagnostica por primera vez la dislipidemia, se debe descartar las causas secundarias.

Primarias: Tienen una base genética, el defecto se deriva de una alteración bioquímica de las enzimas que procesan lipoproteínas, los receptores específicos y las mismas apolipoproteinas.

Secundarias: Generalmente debida a procesos donde la remoción de las lipoproteínas está alterada por enfermedades o fármacos (tabla 2.5): diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, hipercortisolismo, hipogonadismo masculino y

femenino, enfermedad hepática crónica, medicamentos (andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, anticonceptivos orales, betabloqueantes, diuréticos tiazídicos.

En caso de encontrar una causa secundaria, se

Tabla 2.5. Pruebas para excluir causas secundarias de dislipidemia

orina simple con determinación de proteínas y creatinina para calcular proteínuria en 24 horas. Pruebas hepáticas : proteínas totales, albúmina, transaminasas pirúvica y oxalacética, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa Hormona tiroestimulante (TSH) renal crónica renal crónica proteínica para calcular proteínica su proteínica para calcular proteínica proteínica para calcular proteínica pr		Prueba	Información
albúmina, transaminasas pirúvica y oxalacética, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa Hormona tiroestimulante (TSH) Excluye colestasis Excluye hipotiroidis mo		de filtración glomerular (según las fórmulas ya descritas), examen de orina simple con determinación de proteínas y creatinina para calcular	Excluye enfermedad renal crónica
Hormona tiroestimulante (TSH) , mo		albúmina, transaminasas pirúvica y oxalacética, fosfatasa alcalina,	
Clusosa on avunas Evoluvo diabotos		Hormona tiroestimulante (TSH)	Excluye hipotiroidis- mo
Giucosa en ayunas Excluye diabetes	_	Glucosa en ayunas	Excluye diabetes

debe referir o tratar primero dicha condición.

Exámenes adicionales según criterio y características de cada paciente:

- Glucemia post carga de 75 gramos de glucosa anhidra a las 2 horas
- Apolipoproteinas A-I y B
- Fibrinógeno
- Proteína C reactiva ultrasensible (PCRus)
- Hemoglobina glucosilada
- Ácido úrico

Frecuencia de la determinación del perfil lipídico:

- Cada cinco años: en sujetos normales entre los 18 y 35 años de edad sin antecedentes familiares o personales
- Anual: en toda persona mayor de 35 años y en aquellos de menor edad con factores de riesgo cardiovascular
- Semestral en los pacientes con enfermedad aterosclerótica y/o diagnóstico de dislipidemia bajo tratamiento hipolipemiante o antes en caso de haber hecho alguna modificación al tratamiento hipolipemiante. Si el paciente tiene mialgias, determinación de creatin fosfoquinasa total.

Prueba de tolerancia a las grasas:

Es opcional en pacientes con valores lipídicos adecuados y con enfermedad aterosclerótica, cuando se quiere investigar otros factores de riesgo.

Técnica:

- Se administra una comida rica en grasas, compuesta por 100 gramos de tocineta y dos huevos fritos en 20 gramos de mantequilla, dos rebanadas de pan y un vaso de té sin azúcar.
- Se miden los triglicéridos en ayunas y a las 4 horas de la ingestión del alimento.

Interpretación: En sujetos normales, el valor de los triglicéridos no deberá superar 200 mg/dL. Se considera intolerancia a las grasas sí a las 4 horas los valores son mayores a 200 mg/dL.

Dislipidemia familiar

Las concentraciones plasmáticas de los lípidos están determinadas en gran medida por factores genéticos. En su forma más extrema se manifiesta como hipercolesterolemia familiar (HF). Se ha identificado una serie de trastornos lipídicos monogénicos entre los que la HF es la forma más común y la que tiene más relación con la ECV⁽⁵²⁾. Frecuentemente, el patrón hereditario no indica que haya un trastorno de un solo gen (monogénico) que cause las alteraciones, sino que se debe a la herencia de más de una variante genética (poligénica) de las lipoproteínas que por sí sola podría tener un efecto menor, pero en combinación con otra u otras ejerce mayor influencia en el CT, TG o en el HDL-C⁽⁵¹⁾.

Hiperlipemia combinada familiar

Altamente prevalente (1:100) e importante causa de enfermedad CV prematura. Cursa con niveles elevados de LDL-C, TG o ambos. La combinación de apo B > 120 mg/dL + TG > 133 mg/dL con una historia de enfermedad CV prematura puede identificar pacientes con esta patología. El tratamiento con estatinas disminuye el riesgo en la misma forma en pacientes con o sin hipertrigliceridemia.

Hipercolesterolemia familiar (HF)

Afecta a 1 de cada 500 personas descendientes de europeos y la herencia es autosómica dominante. La forma heterocigota se caracteriza por niveles

elevados de LDL-C en el rango de los 200-400 mg/dL, por disminución del catabolismo. generalmente, los TG son normales, elevados en obesos. Sin tratamiento, la mayoría de los hombres y mujeres afectados tendrán enfermedad coronaria sintomática a los 60 años, y la mitad de los hombres y un 15% de las mujeres habrán muerto. Los cambios terapéuticos en el estilo de vida, en especial la dieta y no fumar son muy importantes.

La forma homocigota es extremadamente rara (en la población europea (~1 en 106 nacimientos) y en nuestro país no se conoce su prevalencia. Esta es una condición muy seria, ya que sin tratamiento lleva a la muerte en la adolescencia o juventud temprana por isquemia miocárdica o estenosis aórtica.

Historia familiar	Puntos
•	
a) Familiar de primer grado con enfermedad cardiovas- cular precoz (< 55 años varón < 60 años mujer)	1
b) Familiar de primer grado con LDL-C > percentil 95	1
c) Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal	2
d) Niños < 18 años con LDL-C > percentil 95	2
Historia personal	
a) El paciente tiene historia de enfermedad coronaria precoz (< 55 años varón < 60 años mujer)	2
b) El paciente tiene historia de enfermedad cerebrovas- cular o arterial periférica precoz (< 55 años varón < 60 años mujer)	1
Examen físico	
a) Xantomas tendinosos	6
b) Arco corneal en pacientes < 45 años	4
Datos bioquímicos (LDL-C en mmol/L [mg/dL])	
> 8,5 [330]	8
6,5-8,4 [250-329]	5
5,0-6,4 [190-249]	3
4,0-4,9 [155-189]	1
Análisis genético ADN	
a) Mutación funcional en los genes LDLR, ApoB o PCSK9	8

8 puntos: diagnóstico cierto 6-7: diagnóstico probable 3-5: diagnóstico posible < 3: diagnóstico improbable.

En cuanto a la hipercolesterolemia familiar se recomienda utilizar los criterios establecidos por el consenso europeo según la *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN)⁽⁵²⁾:

Es posible el diagnóstico prenatal. El tratamiento consiste en estatinas y aféresis de LDL-C en un centro especializado.

Actualmente existen novedosas terapias como el mipomersen, el loretapide y anticuerpos monoclonales contra la proteína PCSK9, que en ensayos de pacientes con esta anomalía han demostrado efectivas reducciones de los valores de LDL-C cuando se acompañan a estatinas, probablemente en un futuro estas terapias serán el estándar de tratamiento para estos pacientes.

Disbetalipoproteinemia familiar

Es rara y generalmente autosómica recesiva con penetración variable⁽⁵³⁾. La mayoría de los casos son homocigotas para apo E2, encargada de la remoción de los quilomicrones remanentes y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Se encuentran elevados el CT y los TG. El riesgo de enfermedad coronaria es alto, con aterosclerosis acelerada en arterias femorales y tibiales.

Una prueba simple consiste en medir la relación apo B/CT (g/L/mmol/L), con alta probabilidad si es < 0,15. Muchos casos responden a fibratos y estatinas.

Deficiencia familiar de lipoproteína-lipasa

Es un profundo defecto del catabolismo de los quilomicrones y VLDL que aparece en quilomicronemia y en valores de TG >1.330 mg/dL en pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos. Puede producir severos problemas pancreáticos.

Los lineamientos de la Sociedad Europea de Cardiología⁽¹⁹⁾, publicados en el consenso para el manejo de la dislipidemia, se resumen en la **tabla 2.6**.

Reflexiones sobre el HDL-C

El estudio INTERHEART⁽⁹⁾ subrayó la relevancia para el riesgo de EAC de la relación apoB/apoA-I siendo el factor al que más peso se le atribuyó, después del cigarrillo, para la aparición del infarto del miocardio, correspondiéndole casi la mitad (49,2%). Los individuos con relaciones apo B/apo A-I en el quintil más alto tuvieron tres veces más riesgo para infarto del miocardio. En el estudio INTERSTROKE⁽⁵⁴⁾,

Tabla 2.6. Recomendaciones para la detección y el tratamiento de pacientes con HFHe⁽¹⁸⁾

trataimento de pacientes	CONTIN	
Recomendación	Clase	Nivel
La presencia de HF se sospecha en pacientes con ECV de edad < 50 años (varones) o < 60 años (mujeres), en personas con familiares con ECV prematura o HF conocida	I	С
Se recomienda confirmar el diagnosti- co mediante criterios clínicos o, si es posible, mediante análisis de ADN	1	С
Está indicado el examen de la familia cuando se diagnostica a un paciente con HFHe si se dispone de los medios, es recomendable hacer un cribado en cascada	Γ	С
En la HFHe se recomienda la adminis- tración de estatinas a dosis altas y, cuando fuese necesario, en combina- ción con inhibidores de la absorción del colesterol y/o un secuestrador de ácidos biliares	ı	С
Para los hijos de padres con HF se recomienda:		
Diagnóstico lo antes posible		
Educación para seguir una dieta apropiada	ı	С
• Tratamiento farmacológico al final de la infancia o en la adolescencia		
Los niños con HFHo necesitan cuida- dos médicos especiales desde el pri- mer año de vida	I	С
Los objetivos del tratamiento son alcanzar las metas del grupo de alto riesgo (< 2,5 mmol/L, menos de ~100 mg/dL), y en caso de ECV se aplicaran los objetivos del grupo de riesgo muy alto (< 1,8 mmol/L, menos de ~70 mg/dL) si no se alcanzan estos objetivos, considerar la reducción máxima del LDL mediante la administración de combinaciones de fármacos a dosis toleradas	lla	С

ECV: enfermedad cardiovascular HF: hipercolesterolemia familiar HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigotica HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigotica.

hubo también una fuerte relación entre los niveles de apo A-I y HDL-C con el riesgo de ictus isquémico. Estos datos enfatizan que llegar a un balance positivo entre las lipoproteínas aterogénicas y las ateroprotectoras puede impactar favorablemente el proceso de aterosclerosis y reducir los eventos cardiovasculares.

La evidencia epidemiológica indica también la asociación entre la concentración de HDL-C y el riesgo cardiovascular. El metanálisis del *Emerging* Risk Factors Collaboration (ERFC), con la participación de más 300.000 individuos sin enfermedad cardiovascular basal, aporta la evidencia más sólida en este sentido(55). Después del ajuste de los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos, cada 15 mg/dL (0,38 mmol/L) de incremento del HDL-C se asoció con una reducción del 22% en el riesgo de EAC. También se observó una relación significativa entre el HDL y el riesgo de ictus isquémico. Sin embargo, la relación entre el nivel de HDL-C y el riesgo coronario aparentemente obtiene un plateau en 1,6 mmol/L (61 mg/dL). Aún no se sabe si elevaciones del HDL-C por encima de este límite confiere beneficio clínico adicional.

De hecho, todas las guías identifican el HDL-C como un factor de riesgo, sin embargo todavía no lo indican como un objetivo terapéutico debido a la ausencia de resultados⁽¹⁹⁾.

En las guías europeas, el HDL fue incorporado al cálculo de riesgo SCORE, como uno de los factores estimables, pero no como la relación LDL/HDL (apoB/apoA-I)⁽¹⁹⁾. El HDL-C puede ser medido rápidamente en muestras sin ayuno como un simple marcador del riesgo cardiovascular.

Por tales razones en este consenso se recomienda la medición del HDL-C para determinar riesgo individual asociado con valores bajos y para calcular el valor de LDL-C según la formula de Friedewald; pero no se establecen metas de HDL-C, ya que hasta la fecha no se ha comprobado que su aumento por estrategias farmacológicas esté asociado con una disminución de riesgo cardiovascular.

Seguimiento de las metas

El alto nivel de riesgo que conlleva el paciente ubicado en las categorías muy alto y alto, obliga a la imperiosa necesidad de llegar a sus metas y a un seguimiento estricto que permita mantenerlo permanente, mediante el ajuste y titulación de las dosis de los medicamentos que reciba, sin olvidar en ningún momento la adherencia a la dieta, el ejercicio y abstinencia de fumar.

La repetición de los valores de lipoproteínas séricas, debe hacerse en un tiempo no menor de dos meses para el primer control. Si el valor está en su meta se recomienda un segundo control en los próximos seis meses. El seguimiento del paciente con meta terapéutica es recomendable dos veces al año.

Los controles en los pacientes en categoría de riesgo intermedio o bajo se harán con menos frecuencia, pero no con menos severidad: en los dos primeros meses después de la indicación médica (cambio del estilo de vida y /o tratamiento farmacológico) y si está en la meta terapéutica, al cumplir el año, y sucesivamente con frecuencia anual.

En todo paciente con tratamiento hipolipemiante, las pruebas hepáticas (AST y ALT) y de enzimas musculares (CPK) se deberán efectuar una sola vez al año.

Marcadores de inflamación

Los biomarcadores son parámetros que se miden de manera objetiva, indicadores de procesos biológicos normales, patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica⁽⁵⁶⁾.

Mecanismos

El modelo actual más difundido acerca de la génesis de la aterosclerosis, se basa en la acumulación de lipoproteínas aterogénicas retenidas en la íntima arterial, sometidas a modificación oxidativa, que activan genes sensibles al estrés oxidativo y ponen en marcha al proceso inflamatorio y la formación de las placas ateromatosas, su progreso y complicación.

Biomarcadores más utilizados y evidencias clínicas (56-58)

Existen varios biomarcadores disponibles para estimar el riesgo vascular, aunque pocos de ellos están disponibles para la práctica clínica (Tabla 2.7). Con la excepción de la PCRus, ninguno de ellos ha demostrado añadir un valor adicional a la escala de riesgo de Framingham y pocos están respaldados por los ensayos comerciales para lograr el nivel apropiado de estandarización y confiabilidad para el uso clínico.

Tabla 2.7. Biomarcadores en la predicción de futuros eventos cardiovasculares⁽⁵⁶⁾

Biomarcador	Metodología estandarizada	/	Ligado a enfer- medad prospecti- vamente	Aditivo a FRS	Marca éxito del trata- miento
PCRus	+++	+++	+++	+	+/?
s/CAM-1	+/-	+/-	++	?	?
IL-6	-	-	++	?	?
SAA	-	-	-/+	?	?
MPO	+	-	+	?	-
sCD40	?	-	+	?	?
Lp-PLA2	-	-	+	?	?

PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible SAA: amiloide sérico A s/CAM-1: Molécula-1 de adhesión IL-6 Interleuquina-6 MPO: Mieloperoxidasa sCD40: Ligando del CD40 soluble Lp-PLA2: Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína FRS: Framingham Risk Score

Proteína C reactiva medida por método ultrasensible (PCRus)

La PCRus es un marcador para el riesgo de eventos cardiovasculares y refleja la intensidad de la inflamación. Se refiere a la concentración de PCR medida con un método de alta sensibilidad en la práctica clínica. Los valores de <1, 1 a 3 y más de 3 mg/L representan terciles de los valores en la población de EE.UU. e indican riesgo bajo, moderado o alto, respectivamente. Estos niveles son más útiles para refinar la estimación de riesgo en pacientes que están en el rango de 5 a 20 % de probabilidad de un evento coronario en 10 años (36,59,60).

El meta análisis del Grupo de Colaboración para Factores de Riesgo Emergentes (ERFC)⁽⁶¹⁾ demostró en 54 cohortes prospectivas que el cambio de una desviación estándar en la PCRus ajustado para los factores de riesgo tradicionales, se asoció con un riesgo de 1,37 (IC 95 % 1,27-1,48); de 1.28 (IC 95 % 1,16-1,40) para el colesterol no HDL y de 1,35 (IC 95 % 1,25 a 1,41) para la presión arterial sistólica, tanto en hombres como mujeres, lo cual sugiere su utilidad práctica en el uso clínico.

Hasta ahora, no se ha completado un ensayo clínico que demuestre que la meta de reducción del PCRus con un antiinflamatorio impacta favorablemente en los eventos cardiovasculares. De acuerdo

al estudio JUPITER, en hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años, con LDL-C < 130 mg/dL y con al menos un factor de riesgo principal, debe considerarse la terapia con estatinas si la PCRus es \geq 2 mg/L, válido en pacientes con o sin síndrome metabólico o antecedentes familiares^(12,62,63). En pacientes más jóvenes no hay un consenso a este respecto.

En consecuencia, la determinación de la PCRus no se recomienda para uso rutinario en pacientes de bajo riesgo (5 % a 10 años) o de riesgo alto y muy alto (mas de 20%), pero puede ser de valor en aquellos con riesgo intermedio (5 a 20 %), en hombres de más de 50 años de edad y mujeres mayores de 60 años^(24,25).

La evaluación de la PCRus es una opción razonable para determinar algunas características prácticas en cuanto al tratamiento:

- Inicio inmediato en el caso de historia prematura de enfermedad cardiovascular o
- 2- Servir como guía para intensificar la terapia

Aquellos sujetos con niveles de PCRus >2 mg/L pueden beneficiarse con intensificar la terapia con estatinas junto a cambios en el estilo de vida.

Otras condiciones que conllevan aumento en los valores de PCRus son las infecciones activas, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer, terapia de reemplazo hormonal.

Así mismo, hay que tomar en cuenta que el coeficiente de variación entre determinaciones puede acercarse a un $40\%^{(59)}$.

Fosfolipasa A_2 asociada a lipoproteínas (Lp- PLa_2)

La Lp-PLa² circula ligada a partículas lipoproteícas, como la LDL, HDL, Lp(a) y a remanentes ricos en TG. Su actividad está regulada hacia la alta en las lesiones ateroscleróticas y en las placas inestables. Es una enzima responsable de la hidrólisis de los fosfolípidos oxidados de la LDL y produce así dos mediadores inflamatorios: los ácidos grasos oxidados y la lisofosfatidil colina.

Recientemente, el panel del consenso sobre Lp-PLa₂ recomienda su uso para determinar el riesgo en pacientes de riesgo intermedio o moderado⁽⁶³⁾. Un nivel alto de Lp-PLa₂ medido un mes después de iniciar la terapia con estatinas se asocia a un riesgo de evento cardiovascular de 1,33 (IC 95 % 1,01-174)⁽⁶⁴⁾.

Actualmente se desconoce si la reducción de LP-Pla₂ pueda tener una incidencia directa sobre la mortalidad y eventos CV y su técnica para determinación no está disponible. Además, este proceso es costoso.

Hasta la fecha, los ensayos clìnicos aleatorizados que han probado estrategias anti LP-PLa₂ para reducir riesgo cardiovascular CV han fallado en demostrar beneficios clínicos.

La **tabla 2.8** resume las características distintivas entre la PCR-as y Lp-PLa₂.

Tabla 2.8. Atributos clíni	cos de PCRus y Lp-Pla ^{2 (63,65-70)}
PCRus	Lp-PLA ₂
Marcador de inflamación sistémica	Marcador de inflamación vascular
Producida por el hígado en respuesta a reaccio- nes inflamatorias: Reactante de fase aguda	Enzima producida por células inflamatorias
Puede incrementar pro- gresión tardía de la placa promoviendo inestabili- dad	Parece relacionarse a etapas tempranas del proceso de inflamación vascular
Mayor utilidad en indivi- duos sanos	Biovariabilidad mínima. No afectada por otras condicio- nes inflamatorias
Herramienta potencial- mente útil para el mane- jo farmacológico de pacientes con enferme- dad coronaria	Blanco específico para inter- vención farmacológica para el tratamiento de enfermedad coronaria

La determinación Lp-PLa₂ actualmente no está disponible para su uso rutinario en el país, por lo que no se recomienda su uso en la práctica clínica diaria.

Referencias

- Ministerio del Poder Popular para la Salud, Anuario mortalidad 2011. Caracas Enero 2014
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010;56:e50-103.
- 3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C,; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635-701.
- International Lipid Information Bureau (ILIB-Venezuela). II Consenso Nacional para el manejo del paciente con dislipidemias. Caracas 2005
- Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets. An open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institute of Health. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012:5:2-5
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013 Nov 12.
- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol 2008;61:299-310.
- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, Chapman MJ et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.
- Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation 2007;115:1067-74.
- Castelli WP. The new pathophysiology of coronary artery disease. Am J Cardiol 1998;82(10B):60T-65T.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Gesnest J, Gotto, AM, Kastelein JJP et al for the Jupiter Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men y women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet 2001;358:2026-33.
- O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004;43:2142-46.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1071-80.
- 16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rade DJ, Rouleau JL et

- al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-1504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin en patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
- 18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatm ent Panel III Guidelines. Circulation 2004;110:227-239.
- Reiner Z, Catapano AL, 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;32:1769–818.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne
 C; Effect of very high-intensity stain therapy on regression of coronary Atherosclerosis The Asteroid Trial. JAMA 2006; 295:1556-1565
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81
- Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol 2007:60:476-85.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998:97:1837–47.
- 24. Ridker PM, Buring JE, Rifai N et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. JAMA 2007;297:611-19.
- Ridker PM, Painter NP, Rifai N, Graziano JM, Cook N. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for Men. Circulation 2008;118:2242-51.
- World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Geneva, World Health Organization, 1999.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160-67
- 28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Complete version. Hypertension 2003;42:1206-52.
- 29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-357.
- 30. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. JAMA 2000;284:311-18.
- 31. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I Gonzalez A, Figueredo R, Juarez X, Uriza F Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. Diabetes Res Clin Pract

- 2011;93:243-47.
- 32. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, Masana L, Mangas A, Hernández-Mijares A, González-Santos P, Ascaso JF, Pedro-Botet J. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vasc Health Risk Manag 2009;5:757-65.
- 33. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005;294:1799-809.
- 34. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007;28:88-136.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. Diabetes Care 2009;32(Suppl 1):S13–61.
- Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107:363-369.
- Cooney M, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham I. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. Am Heart J 2010;159:612–619.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, et al; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010;31:2844-53.
- Faeh D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? Swiss Med Wkly 2006;136:745-56.
- de Jong PE, Gansevoort RT. Focus on microalbuminuria to improve cardiac and renal protection. Nephron Clin Pract. 2009;111(3):c204-10.
- Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, Lynn KL. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. Clin Nephrol. 2001;55(6):436-47.
- Gault MH, Longerich LL, Harnet JD, Wesolowski C: Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. Nephron 1992;62:249-56,
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modificatión of Dieta in Renal Disease Study Group Ann Intern Med 1999;130:461-70,
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 2009;150(9):604-12.
- Potenza M, Shimisi M. Male hypogonadism: The unrecognized cardiovascular risk factor. J Clinical Lipidology 2008;2:71-78.
- 46. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra Carrillo JZ et al; Latin America Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. J Hypertens 2013;31:223-38.
- 47. 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): final report. JAMA 2001;285:2486-97.
- Orringer CE. Non-HDL Cholesterol, ApoB and LDL Particle Concentration in Coronary Heart Disease Risk Prediction and Treatment. Clin Lipidology 2013;8:69-79.

- Lavie CJ, Milani RV, O'Keefe JH. To B or not to B: is non-highdensity lipoprotein cholesterol an adequate surrogate for apolipoprotein B? Mayo Clin Proc 2010;85:446-50.
- Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, Bella R, Pennisi G, Galvano F, Frigiola A. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. Biomed Res Int 2013;2013:650989.
- Neely D. How can we improve clinical diagnosis of dyslipidemia?. Br J Cardiol 2012;19(suppl 1):S6-S8
- 52. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34:3478-90.
- Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. Atherosclerosis 2012;223(2):262-68.
- 54. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet 2010;376:112–23.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:1993–2000.
- Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework Biomarkers Definitions Working Group. Clin Pharmacol Ther 2001:69:89-95.
- 57. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, et al. Established and Emerging Plasma Biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. Circulation 2004;109[suppl IV]:IV-6 –19.
- Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J et al. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. Rev Esp Cardiol 2009;62:677-88.
- Ridker PM, Bassuk SS, Toth PP. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease; evidence and clinical application. Curr Atheroscler Rep 2003;5:341-49.
- 60. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499-511.
- Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant metanalysis. Lancet 2010;375:132-40.
- 62. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary evaluation risk ≥ 5% or Framingham > 20%: Post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. Eur Heart J 2011;32:75-83.
- 63. Yang EY, Nambi V, Tang Z, et al. Clinical implications of JUPI-TER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) in a U.S. population insights from the ARIC (AtherosclerosisRisk in Communities) study. J Am Coll Cardiol, 2009;54:2388-95.
- 64. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. Am J Cardiol 2008;101(12A):1F-57F.
- 65. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial.

- Circulation 2006;113:1745-52.
- 66. Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL, Koenig W. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A₂ mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPI-TER trial. Clin Chem 2012;58:877-86.
- 67. Cai A, Zheng D, Qiu R, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. Dis Markers 2013;34:323-31.
- Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: Potential Adjunct for Global risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Circulation 2001;103:1813-18.
- Carpenter KLH, Dennis IF, Challis IR, et al. Inhibition of lipoprotein–associated phospholipase A2 diminishes the death-inducting effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages. EFEBS Letters 2001;505;357-63.
- Macphee CH, Suckling KE. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a target directed at the atherosclerotic plaque. Expert Opin Ther Targets 2002;6:369-74.
- Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. N Engl J Med 2000;343:1148-55.

Capítulo 3

Aterosclerosis subclínica: definición, importancia pronóstica y detección imagenológica

Introducción

La historia natural de la enfermedad arterial coronaria (EAC) comprende un largo período silente o asintomático; en distintos estudios epidemiológicos en diversas latitudes se puso de manifiesto que alrededor del 50% de los hombres y 64% de las mujeres debutaron con un episodio de muerte súbita^(1,2); este hecho aunado a la alta tasa de mortalidad por causa cardiovascular y a las evidencias que soportan que, mientras más precozmente se implementen medidas preventivas, más efectivas son en lograr una mayor disminución del riesgo, ha llevado a la búsqueda de herramientas que permitan la detección precoz de la enfermedad aterosclerótica en pacientes asintomáticos.

Los marcadores de aterosclerosis subclínica son un conjunto de hallazgos anatómicos, funcionales o serológicos que permiten diagnosticar la existencia de la enfermedad aterosclerótica en la etapa preclínica y de esta manera seleccionar o reclasificar a los pacientes en la categoría de riesgo apropiada que de otra manera no se hubiesen detectado o estratificado adecuadamente y en consecuencia, orientan a la implementación de medidas de prevención secundaria justificadamente mas agresivas, con una mayor precisión y una adecuada

relación costo beneficio, para entender el contexto teórico implícito en este párrafo.

Hay que considerar, y así lo hacemos en este consenso, que la real y mas efectiva prevención secundaria es aquella que se lleva a cabo en pacientes con diagnóstico subclínico de aterosclerosis, aún sin haber presentado un evento clínico. Esta aproximación más agresiva obliga a una búsqueda activa de la enfermedad vascular subclínica, distinta a la aproximación tradicional en la cual simplemente se esperaba a que el paciente tuviera un evento para justificar metas mas agresivas. Si consideramos lo expuesto en el primer párrafo de este capítulo se entiende que se lograría, en teoría, una reducción mas efectiva de un primer evento, que en algunos casos puede ser la muerte.

En resumen, la justificación de la búsqueda de marcadores de aterosclerosis subclínica radica en la necesidad de optimizar la estratificación de los individuos considerados de riesgo intermedio según las escalas de riesgo tradicional, para tomar decisiones terapéuticas que sean costo efectivas según el riesgo real de cada paciente⁽³⁾.

Definición de términos

Se define a la aterosclerosis subclínica (ASC) como la fase asintomática o preclínica de la aterosclerosis. Aunque los factores tradicionales de riesgo (edad, género, cifras de lípidos y de presión arterial, tabaquismo y diabetes) son útiles en predecir la probabilidad de un evento en grupos de población, su precisión en predecir el riesgo cardiovascular en un sujeto varía considerablemente. Intervenir en la fase preclínica es crucial para prevenir eventos cardiovasculares (CV), de aquí la importancia de contar con métodos diagnósticos que permitan evaluar la enfermedad en estadios tempranos para una mejor identificación de pacientes vulnerables.

Importancia pronóstica

Hasta hace pocas décadas, el enfoque de la enfermedad aterosclerótica estaba centrado en el diagnóstico tardío de una enfermedad ya avanzada, investigando el grado de significación obstructiva de las lesiones arteriales a través de la historia clínica (sintomática) y la aplicación de pruebas funcionales (ergometría, perfusión miocárdica y ecoestrés) y anatómicos (angiografía, tomografía). De acuerdo a los hallazgos se toman las decisiones específicas apuntando a solucionar la complicación de la enfermedad. Este enfoque tradicional ha resultado ser insuficiente y con el advenimiento de novedosas técnicas imagenológicas invasivas o no se ha dado inicio a una intervención más temprana.

Imagenología

Es una recién definida área de la medicina que abarca un grupo de nuevas tecnologías y pruebas diagnósticas cuyo denominador común es el uso de las imágenes para evaluar anatómica y funcionalmente al cuerpo humano.

Distintas pruebas imagenológicas han sido herramientas fundamentales durante largo tiempo en el diagnóstico de enfermedad aterosclerótica establecida, pero su papel reciente en la detección de la enfermedad en la etapa subclínica es cada día más relevante.

Inicialmente la coronariografía constituyó la base para el estudio de la enfermedad aterosclerótica pero por ser una técnica que solo evalúa la luz del vaso, y no la pared que es realmente en donde está la enfermedad; subvaloró la importancia de obstrucciones angiográficamente no significativas como causa de eventos cardiovasculares, además, el carácter invasivo y la potencial toxicidad del contraste la han dejado solo para el estudio de la enfermedad establecida y sintomática para orientar un tratamiento de revascularización.

Métodos más avanzados como el ultrasonido intravascular (IVUS por sus siglas en inglés) son excelentes métodos para la identificación de placas vulnerables pero su carácter invasivo no justifica su utilización en el diagnóstico de la ASC.

En consecuencia, en este capítulo nos referiremos a las prueba no invasivas que permitan estudiar la anatomía y/o la función de las paredes arteriales y que hayan demostrado un papel relevante en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica.

3.1. Índice tobillo brazo (ITB)

El ITB constituye un método sencillo, incruento, confiable y económico, descrito inicialmente para la detección de enfermedad arterial periférica (EAP) de los miembros inferiores pero rápidamente pasó a ser utilizado como indicador de aterosclerosis subclínica. Su determinación es muy sencilla y de fácil práctica en el consultorio a la cabecera del paciente. Se obtiene dividiendo la presión arterial sistólica (PAS) obtenida mediante ultrasonido Doppler a nivel del tobillo (se escogerá el valor más alto de la arteria pedia o la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto del brazo (arteria braquial izquierda o derecha).

Como guía para su utilización en la práctica clínica se recomiendan las directrices publicadas en el año 2012 por la American Heart Association (AHA)⁽⁴⁾, las cuales establecen los siguientes parámetros:

- Cuando el ITB es usado para evaluar pacientes con síntomas de EAP, debe ser reportado separadamente para cada pierna (Recomendación clase 1, nivel de evidencia A).
- Si es empleado como un marcador pronóstico de eventos cardiovasculares y mortalidad, se toma el valor más bajo de ambas extremidades (Recomendación clase 1, nivel de evidencia A).

Para su determinación se necesita: Esfigmomanómetro con un brazalete que ocupe el 40% de la extremidad y un Doppler portátil con sonda de 8 MHz⁽⁵⁾. La medida del ITB utilizando el estetoscopio, no siempre es posible ya que puede ser inaudible hasta en el 40% de los casos por lo que no se debe utilizar. La palpación arterial, por su parte subestima los valores de PAS, aunque por poco margen comparado con la técnica por Doppler⁽⁴⁾.

Se debe tomar como punto de corte un valor igual o menor a 0,9, para confirmar el diagnóstico de EAP. Cuando el valor es mayor de 0,9 pero hay sospecha clínica de EAP debe realizarse otra prueba diagnóstica (Recomendación clase 1, nivel de evidencia A)⁽⁴⁾. Si se obtiene un valor menor o igual a 0,9 sugiere obstrucción mayor del 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores con

una sensibilidad de 95% y especificidad de 99%, en relación a la arteriografía⁽⁶⁾.

Un valor mayor de 1,3 puede verse en pacientes diabéticos, por vasos calcificados e incompresibles y sugiere que deben realizarse estudios adicionales. La aterosclerosis es un fenómeno ubicuo, y se presenta al mismo tempo en diferentes territorios vasculares, por lo tanto la presencia de EAP es indicador de aterosclerosis difusa en otros territorios vasculares como arterias coronarias, carótidas y cerebrovasculares, y ubica al paciente en categoría de alto riesgo para EAC⁷⁾.

El grupo de investigadores del ITB, realizó un metaanálisis de revisión de literatura combinando el ITB a la determinación de riesgo por score de Framingham con el objetivo de predecir eventos y mortalidad cardiovascular, concluyendo que un ITB bajo (≤ 0,9), se asoció aproximadamente, al doble de la mortalidad total a 10 años, mortalidad cardiovascular y tasa de eventos cardiovasculares comparada con la tasa general en cada categoría del score de Framingham y plantean que incluyendo el ITB resultaría en la reclasificación de 19% de los hombres y 36% de las mujeres⁽⁸⁾.

Individuos con ITB menor o igual a 0,9 o mayor o igual de 1,4 deberían ser considerados con riesgo aumentado de eventos y mortalidad cardiovascular independientemente de la presencia o no de síntomas de EAP o la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular⁽⁴⁾.

El ITB es un método sencillo, muy sensible y específico para la detección de aterosclerosis subclínica por lo que debe ser utilizado para la detección de aterosclerosis subclínica, siendo recomendado ampliamente para esta indicación⁽⁸⁾.

3.2. Vasodilatacion mediada por flujo (VMF)

La disfunción endotelial es una alteración precoz en la aparición de la enfermedad aterosclerótica, ella va a depender de la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON), molécula clave en la regulación del tono vascular⁽⁹⁾.

Una manifestación precoz de disfunción endotelial es la falta o disminución de vasodilatación

mediada por flujo, este fenómeno se observa precozmente en los pacientes con aterosclerosis.

La función endotelial puede medirse de manera no invasiva (VMF), determinando el porcentaje de la respuesta vasodilatadora en la arteria humeral mediante ecografía bidimensional posterior a isquemia (hiperemia reactiva).

La isquemia se produce mediante el manguito del tensiómetro colocado distalmente a la arteria humeral a estudiar visualizada por ecografía donde se debe medir el diámetro del vaso en el plano transversal y longitudinal, posteriormente se infla el manguito a 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica en reposo durante 5 min. Al desinflar el manguito el chorro de sangre, produce en la arteria una fuerza tangencial ("shear stress") que activa a la enzima que sintetiza ON utilizando al aminoácido L-Arginina como sustrato, la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). EL ON producido localmente difunde a las células del músculo liso y causa su relajación, lo que produce vasodilatación. Luego de liberado el manguito se mide el diámetro de la arteria humeral en eje corto, y se hace una relación porcentual con la medición hecha antes de iniciar la prueba.

Esta prueba ha venido creciendo como método de estudio en los ensayos clínicos debido a su naturaleza no invasiva y aparente fácil realización, sin embargo no ha sido posible estandarizar ni la técnica, ni los resultados⁽¹⁰⁾, lo que hace que la prueba tenga serios problemas de interpretación, sobre todo a la hora de comparar grupos sanos vs patológicos.

Valores bajos de vasodilatación mediada por flujo son una variable de predicción independiente de eventos a largo plazo en sujetos con aterosclerosis establecida.

Las tasas de supervivencia libre de eventos cardiovasculares fueron significativamente mayores en los sujetos con cifras más altas de vasodilatación en comparación con los sujetos con valores menores o iguales a la mediana de cada sexo (78,3% versus 73,6%, p 0,01). En términos generales se considera 10% como el valor límite inferior de vasodilatación, es decir toda aquella persona que tenga valores por debajo de esta cifra se consideran anormales⁽¹⁾.

Por necesitar un adecuado entrenamiento, ser poco reproducible y no estar estandarizada no se recomienda rutinariamente como prueba diagnóstica de aterosclerosis subclínica.

3.3. Duplex carotídeo (DC)

Grosor intima-media (GIM): Medir el GIM se ha convertido en los últimos tiempos en una prueba de gran valor gracias a múltiples ensayos clínicos que han demostrado su relación con la detección temprana de la enfermedad neuro y cardiovascular, llegando a considerarlo un subrogado de enfermedad ateroesclerótica. Además una vez establecida la presencia de aterosclerosis, también se ha utilizado para hacer seguimiento de tratamiento, como lo demuestran estudios que utilizan el GIM como marcador de progresión o regresión de enfermedad, bien sea en la hipertensión arterial (HTA) o en la Aterosclerosis, usando drogas hipotensoras, hipoglicemiantes o hipolipemiantes.

Fundamento

La íntima constituida por una fina capa de células endoteliales es la capa que está en relación directa con el flujo sanguíneo y sufre el impacto directo de la fuerza de roce ("shear stress") y por esto es la capa responsable fisiopatológicamente de la magnitud del GIM cuando la etiología es hipertensiva. La capa inmediatamente debajo de la íntima es la media, constituida por fibras musculares lisas, luce hipoecoica antes los haces de ultrasonido, su mayor grosor está en relación al proceso ateroesclerótico.

Ambas capas son difíciles de evaluar por separado ya que la resolución máxima del ultrasonido, es decir la capacidad para definir dos estructuras cercanas es de 1 mm, de aquí que en la práctica diaria se midan juntas para poder aumentar la factibilidad del método. La desventaja de la medición del GIM es que no permite diferenciar el proceso fisiopatológico que genera su hipertrofia.

Placa aterosclerótica

Es definida como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0.5 mm ó un valor de al menos el 50% de la medición del IMT circundante ó un engrosamiento >1,5 mm medido desde la interfase media-adventicia a la interface intima-lumen⁽⁸⁾. Siendo la aterosclerosis una enfermedad sistémica que puede afectar prácticamente a cualquier sector del endotelio arterial no es de extrañar que la presencia de placas ateroscleróticas en el territorio carotídeo sirvan de testigo para sospechar la enfermedad en otros lechos arteriales, por ello ha originado un gran impacto como marcador subrogado de eventos cardiovasculares siendo que la inestabilidad de la placa no es meramente un incidente vascular local ya que puede coexistir en múltiples sitios del lecho vascular⁽¹²⁾.

Aplicación clínica

El método tiene limitaciones ya que múltiples estudios⁽¹³⁾ han demostrado que es una variable continua, aumenta con la edad y difiere según los diferentes estudios étnicos; es por esto que no tenemos un valor absoluto de normalidad y es necesario guiarnos por tablas de valores de referencias de grandes estudios⁽¹⁴⁾. El GIM ha demostrado ser mejor pronosticador de eventos vásculocerebrales que de EAC, aunque su presencia definitivamente es un marcador de aterosclerosis.

En cuanto a quien se le debe medir el GIM de manera rutinaria, existe suficiente evidencia en la literatura para recomendar que a todo paciente con riesgo intermedio, medido por cualquiera de las escalas de evaluación de riesgo cardiovascular existentes, se le debería determinar el GIM ya que esta población se beneficia al lograr una mejor aproximación a su riesgo real.

Se ha sugerido también, aunque con menos consistencia, su medición en pacientes consaguíneos en primer grado que hayan tenido evidenvia de EAC (hombres <55 años y mujeres < 65años), personas menores de 60 años de edad con graves anomalías en un solo factor de riesgo (por ejemplo, las dislipidemias hereditarias) que de otro modo no serían candidatos a la farmacoterapia; o en mujeres menores de 60 años de edad con al menos dos factores de riesgo de ECV.

Debe realizarse siempre que no se tenga claro cuan agresivo se debe ser con las estrategias de prevención⁽¹⁴⁾.

3.4. Tomografía computarizada (TC)

A lo largo de los últimos años estas técnicas han tenido un gran avance no sólo para evaluar el grado de estenosis de las lesiones ateromatosas, sino también su composición y niveles de inflamación, y así poder identificar las posibles placas de alto riesgo (placas vulnerables) antes de su manifestación clínica.

Pueden ser invasivas como la tomografía por coherencia óptica; y no invasivas como resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET), y tomografía computarizada multicorte (TCMC).

La tomografía computarizada de haz de electrones y la TCMC proporcionan una estimación directa de calcio coronario, considerado como un marcador de aterosclerosis coronaria. La identificación de calcio coronario es un indicador de cambios crónicos ateroscleróticos en la pared arterial⁽¹⁵⁾; sin embargo es muy importante recordar que no necesariamente significa enfermedad coronaria obstructiva, es simplemente un indicador de la presencia de enfermedad ateromatosa. Se ha determinado en distintos estudios que tiene un valor pronóstico, es decir a score de calcio más alto, mayor el riesgo de futuros eventos cardiovasculares.

Es muy importante puntualizar enfáticamente que su indicación solo tiene utilidad para definir riesgo y establecer metas de tratamiento más reales; nunca debe utilizarse esta técnica para practicar una angiografía coronaria sin haber hecho previamente una prueba de inducción de isquemia.

Para cuantificar el nivel de calcio coronario se utiliza el score cálcico (SC) de Agatston, que permite estimar la cantidad de calcio en las coronarias, el cual ha sido validado en distintas poblaciones y tiene una adecuada correlación lineal con riesgo de futuros eventos coronarios; de esta manera los pacientes sin calcio coronario o con SC bajo tienen menor probabilidad de presentar eventos clínicos que aquellos con SC altos⁽¹⁶⁾.

Los valores establecidos son: Carga aterosclerótica coronaria mínima (SC 0-10), leve (SC 11-100), moderada (SC 101-400), o severa (mayor de 400). El punto de corte para definir riesgo elevado es 400.

Un SC mayor de 1.000 se ha asociado a 25% de riesgo anual de padecer un evento cardiovascular. El principal factor que determina la prevalencia y extensión de la calcificación coronaria es la edad. Otro factor esencial es el sexo; para la misma edad el SC es mayor en varones que en mujeres, en las que parece haber un retraso medio de 10 años en el proceso calcificación⁽¹⁷⁾.

El patrón de calcificación no es útil para localizar lesiones vulnerables, ya que las placas inestables pueden estar en vasos con mucho o poco calcio e incluso en vasos sin calcificaciones apreciables. Sin embargo, la presencia y extensión del calcio coronario se asocian con la carga total de placa y por lo tanto, se relacionan con la probabilidad de que existan lesiones vulnerables en el árbol coronario, de allí la necesidad de una prueba de inducción de isquemia antes de indicar la eventual realización de una angiografía⁽¹⁸⁾.

La RM de alta resolución⁽¹⁹⁾ se ha propuesto como técnica capaz de visualizar la composición de la placa, basándose en propiedades biofísicas y bioquímicas distintas de los diferentes componentes de la placa⁽²⁰⁾. Es posible determinar la anatomía de la placa y su composición e integridad de la cápsula fibrosa⁽²¹⁾ al evaluar por ejemplo la carga de los macrófagos en ateromas, proporcionando una herramienta clínicamente traducible para identificar placas inflamadas y vigilar los cambios en la terapia mediada por inflamación de la placa⁽²²⁻²⁴⁾. Hasta la fecha estas técnicas así como es PET y el SPECT no tiene indicación clínica de rutina para la detección de aterosclerosis subclínica.

3.5. Rigidez arterial

Es otro marcador útil para el diagnóstico de ASC. Las alteraciones de la pared arterial se pueden observar en las primeras etapas de la enfermedad aterosclerótica, tanto en las pequeñas como en las grandes en arterias. Los cambios hemodinámicos inducen disfunción endotelial y cambios estructurales en el tejido arterial, dando por resul-

tado lesiones arterioscleróticas (25,26).

La medición de la velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral (PWV por pulse wave velocity) es el patrón de oro para evaluar la rigidez arterial. Los estudios epidemiológicos rigurosos han demostrado su valor predictivo para futuros eventos CV⁽³⁾. Un meta-análisis de Laurent y colaboradores de la red europea para la investigación no invasiva de grandes arterias estableció el valor predictivo independiente de la rigidez arterial central para los futuros eventos CV⁽²⁷⁾.

El efecto de múltiples factores de riesgo CV en la distensibilidad de la arteria braquial, medido por análisis de la forma de onda del pulso, fue estudiado en un trabajo que incluyó a 803 adultos jóvenes (19-37 años). Se investigó el efecto de 13 factores de riesgo considerados edad incluida, el índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica y diastólica PAS, PAD, colesterol total (CT), triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, insulina y glucosa de ayuno. Los resultados demostraron que a mayor número de factores de riesgo CV menor distensibilidad de la arteria braquial⁽²⁸⁾.

Los datos del estudio de Rotterdam han demostrado que la rigidez aórtica y de la arteria carótida común, medidas a través de PWV, está asociada en forma independiente al grosor intima media carotídea (GIMc), a la severidad de las placas de la arteria carótida y a la severidad de las placas aórticas (p para la tendencia <0,01 para todas las asociaciones)²⁹.

Sin embargo, hasta la fecha, solamente un estudio ha demostrado que la reducción de la rigidez arterial está asociada independientemente a la disminución del riesgo CV⁽³⁰⁾.

Por lo que para poder concluir el rol exacto de la medición de la rigidez arterial como marcador pronóstico de aterosclerosis subclínica hace falta un mayor número de estudios prospectivos aleatorios, en los cuales se analice no solo el valor pronóstico de las alteraciones en la distensibilidad arterial sino el papel del control de los factores de riesgo en su reversión y la eventual consecuente disminución de eventos cardiovasculares.

Las principales ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos descritos para el estudio de la aterosclerosis subclínica se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 3.1. Características distintivas de los métodos diagnósticos en aterosclerosis subclínica

	GIM (ultrasonido)	Placa (Ultrasonido)	TAC	RMN	ITB	Rigidez Arterial	VMF
Parámetro a medir	Grosor intima-media.	Presencia, Diámetro Volumen Composición	Calcificación de arterias coronarias	Grosor íntima-media	Grado de obstrucción	Velocidad onda de Pulso Índice de aumento	Vasodilatación
Costo	++	++	+++	++	+	+	++
Accesibilidad	++	++	+++	++	+	++	++
Seguridad	Buena	Buena	Moderada (Radiación, nefropatía)	Buena	Excelente	Excelente	Buena
Valor predictivo	Moderado	Excelente	Excelente	Moderado	Moderado	Moderado	Bueno
Simplicidad	Bueno	Excelente	Moderado	Bueno	Excelente	Moderado	Bueno
Reproductividad	Excelente	Bueno	Moderado	Excelente	Moderado	Moderado	Ваја
Territorio	Carótidas	Carótidas Aorta Femoral	Coronarias	Carótidas	Art. Periféricas	Presión Aorta Central	Arteria Braquial

Referencias

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2007;115:e69-171
- Hecht H. The Deadly Double Standard (The Saga of Screening for Subclinical Atherosclerosis). Am J Cardiol 2008;101:1805-1807
- Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu C, Liu C, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. Am J Cardiol 2008;102:825-830.
- Aboyans V, Criqui M, Abraham P, Allison M, Creager M, Diehm C. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index. A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2012;126:2890 -2909.
- Lahoz C; Mostaza J. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol 2006;59:647-49.
- Doobay A, Anand S. Sensitivity and specificity of the ankle brachial index to predict future cardiovascular outcomes: A systematic review. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25;1463-1469.
- Smith SC, Jackson R, Pearson TA, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. Circulation. 2004;109:3112-3121.
- Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008;300:197-208.
- Arrebola-Moreno AL, Lacaustra M, Kaski LC. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol 2012;65(1):80-90.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilata-

- tion of the brachial artery: a report of the international Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002;39:257–65.
- Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality; a meta-analysis. JAMA. 2008;300:197-208.
- 12. Touboul P, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis 2007;23(1):75-80
- 13. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:93-111.
- Petersen C, Peçanha PB, Venneri L, Pasanisi E, Pratali L, Picano E. The impact of carotid plaque presence and morphology on mortality outcome in cardiological patients. Cardiovasc Ultrasound 2006;4:16.
- Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. Vasc Health Risk Manag 2008;4:315-24.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990;15:827-832.
- Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. J Am Coll Cardiol 1996;27:285-290.
- Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA.
 The diagnostic and prognostic significance of coronary artery cal-

- cification. A report of 800 cases. Radiology 1980;137:609-616.
- Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. Circ. Res 2001;89:305-316.
- Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts. Circulation 2002;106:2026-2034.
- Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, et al. In vivo accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. Circulation 2001:104:2051-56.
- Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. Circulation 2001;104:249-52.
- Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol 2005;46:158-165.
- Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2005;46:1209-1218.
- Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PWF, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? J Am Coll Cardiol 2003;41:1863-1874.
- Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008;371:1513-1518.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;27:2588-2605.
- Urbina EM, Kieltkya L, Tsai J, Srinivasan SR, Berenson GS. Impact of multiple cardiovascular risk factors on brachial artery distensibility in young adults: the Bogalusa Heart Study. Am J Hypertens 2005;18:767-71.
- Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation 2006;113:657-663.
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation 2001;103:987-992.

Capítulo 4

Aterosclerosis subclínica: definición, importancia pronóstica y detección imagenológica

Los cambios terapéuticos de estilo de vida (CTEV) son la base para promover la salud cardiometabólica. El tratamiento primario del paciente con dislipidemia debe incluir CTEV, tales como, alcanzar un peso adecuado, incrementar la actividad física, disminuir el estrés, evitar el uso de tabaco y promover una dieta anti-aterogénica. A diferencia de la terapia farmacológica, los CTEV se deben promover a cualquier edad y en todos los niveles de riesgo, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.

Un estudio que evaluó las causas de muerte en EEUU en el año 2.000, y los hábitos que contribuyeron a esos decesos, mostró que las dos principales causas de muerte fueron el tabaquismo y la combinación de falta de ejercicio y mala alimentación(1). El estudio Health Professionals Follow Up⁽²⁾, que incluyó a más de 42.000 sujetos seguidos durante 16 años, demostró que 5 atributos de estilo de vida sana (no fumar, índice de masa corporal <25, actividad física moderada o vigorosa ≥ 30 minutos al día, consumo moderado de alcohol y dieta saludable) redujeron 90% el riesgo de enfermedad coronaria en aquellos sujetos que no tomaban medicamentos, y 78% en los que tomaban antihipertensivos y/o estatinas. Este estudio destaca la gran influencia del los CETV, mas allá del efecto de la farmacoterapia.

El estudio INTERHEART⁽³⁾ en Latinoamérica que comparó 1237 casos de pacientes con un primer infarto del miocardio con 1888 sujetos controles, encontró que el consumo diario de frutas y vegetales y el ejercicio regular fueron las variables asociadas a reducción del riesgo de IM. En esta población, la obesidad abdominal, el tabaquismo y la dislipidemia fueron responsables del 88% del riesgo poblacional atribuible para infarto al miocardio.

En Venezuela, un estudio en 209 sujetos en la ciudad de Maracaibo, encontró que la ingesta de grasa fue elevada en hombres (34%) y mujeres (28%). Del mismo modo, el 64% de los hombres y el 79% de las mujeres reportaron un estilo de vida sedentario⁽⁴⁾. En esta población, se encontró una prevalencia importante de hipertrigliceridemia y HDL-C bajo⁽⁴⁾.

A pesar de que los CTEV son intervenciones simples y económicas, solo una minoría de la población las pone en práctica. Un estudio en 153.000 adultos⁽⁵⁾ reportó que solo 3% de la población pone en práctica los 4 hábitos saludables evaluados en conjunto (no fumar, peso saludable, 5 raciones de frutas y vegetales al día y actividad física regular). Por tanto, el papel del profesional de la salud como promotor de los CTEV es extremadamente importante, y este debe adquirir

las herramientas que le permitan motivar adecuadamente a sus pacientes para lograr los objetivos. Los efectos del sedentarismo, tabaquismo y mala alimentación son coincidentes y sumatorios; sin embargo, en este capítulo con fines didácticos sus efectos y las recomendaciones para revertirlos son descritos separadamente.

Recomendaciones nutricionales

El estudio de Framingham iniciado en 1948 mostró que el patrón dietético está asociado a elevación del colesterol y a alteración de otros marcadores de riesgo cardiovascular⁽⁶⁾. A finales de 1960, el *Diet Heart Study*⁽⁷⁾ demostró que modificar la ingesta de grasas disminuye los niveles de colesterol. Luego, durante más de 20 años se estableció de manera firme que una dieta para protección cardiovascular debía ser básicamente baja en grasas saturadas. Esta aseveración se fundamentó principalmente en los resultados del Estudio de los siete países(8) que encontró que el nivel de colesterol era proporcional a la ingesta de grasas saturadas. Sin embargo, la evidencia científica posterior proveniente de estudios prospectivos, ensayos clínicos randomizados y controlados y meta-análisis de estos estudios es muy contundente en demostrar que la reducción de la ingesta de grasas totales y saturadas no es efectiva para disminuir la ECV(9-14). Una consecuencia perjudicial de la disminución de la ingesta de grasas planteada por esta "hipótesis lipídica" fue el incremento en el consumo de carbohidratos con el concomitante y notable aumento de la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2⁽¹⁵⁾.

A partir de 1980, se dirigió la atención a investigar el efecto de otros nutrientes, alimentos o patrones dietéticos sobre la ECV. A finales de 1980, el *Diet and Reinfarction Trial* (DART)⁽¹⁶⁾ mostró que una dieta alta en pescado y granos altos en fibra puede prevenir un segundo infarto del miocardio en pacientes post-IM. En la década del 1990, diversos estudios evaluaron el patrón de "Dieta Mediterránea" sobre el RCV. La dieta mediterránea tradicional está caracterizada por una ingesta: a. alta de vegetales, leguminosas, frutas, nueces y cereales grano entero (no refinados),

pescado y aceite de oliva; b. moderada de carnes magras, aves de corral y alcohol (principalmente vino tinto durante las comidas); c. moderada a baja de productos lácteos (principalmente queso y yogurt) y d. baja de grasa saturada⁽¹⁷⁾. En el Lyon Diet Heart Study(18), un estudio prospectivo de prevención secundaria realizado en 605 pacientes con 4 años de seguimiento, aquellos pacientes que recibieron la dieta mediterránea alta en ácido linolénico tuvieron una disminución significativa del riesgo cardiovascular (muerte cardíaca, IM no fatal) con respecto a los que recibieron la dieta prudente Post-IM. El Mediterranean Alphalinolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN)(19,20) Study, un estudio de prevención primaria en sujetos hipercolesterolémicos, mostró el beneficio del acido linolénico contenido en una dieta mediterránea. La dieta mediterránea ofrece beneficios por diversos mecanismos. Un estudio realizado en pacientes con síndrome metabólico demostró que la dieta mediterránea también disminuye la resistencia a la insulina y mejora función endotelial(21).

Se han ensayado estrategias nutricionales para disminuir otros factores de riesgo CV. El Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) ofreció evidencia de que la hipertensión arterial podría ser reducida dramáticamente en sujetos hipertensos implementando una dieta baja en sodio, rica en calcio que incluía de 5 a 9 servicios de vegetales y fruta al día⁽²²⁾. Una revisión de 147 artículos⁽²³⁾ que vincular dieta y enfermedad cardiovascular (ECV) concluyó que las 3 medidas dietéticas más efectivas para prevenir eventos cardiovasculares son (1) reemplazar las grasas saturadas y trans por grasas mono y poli-insaturadas, (2) incremento del consumo de grasas omega 3 de pescado y/o de fuentes vegetales como nueces, y (3) ingerir una dieta alta en frutas, vegetales, nueces, grano entero y evitar alimentos con índice glucémico alto. Estos son 3 componentes de la dieta mediterránea moderna. Más que la disminución de la grasa en la dieta, el Nurses Health Study(24) ha documentado el beneficio de la substitución de grasas trans y saturadas por grasas mono y poli-insaturadas. La reducción de eventos cardíacos coronarios con el reemplazo de grasas saturadas por

poliinsaturadas (19%) fue corroborado por un metanálisis (25) integrado por 8 estudios de, al menos, un año de intervención y un diseño adecuado que incluyó 13.614 participantes.

Por otra parte, la literatura está repleta de estudios evaluando el uso de suplementos nutricionales para mejorar el perfil lipídico. Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido de corta duración, cohortes pequeñas, con inadecuado control o fallas metodológicas. La mayoría de los suplementos no tiene ensayos clínicos a largo plazo que demuestren su eficacia en reducir puntos finales CV.

Consistentes e inequívocos han sido los resultados los ensayos que han intentado demostrar que el uso de polivitamínicos y antioxidantes impactan favorablemente el riesgo cardiovascular. Hasta la fecha, los suplementos de antioxidantes no han demostrado su beneficio en este sentido(26,27); mientras que las dietas que contienen alimentos ricos en antioxidantes si han mostrado protección cardiovascular⁽²⁸⁾. Los suplementos que tienen la mejor evidencia clínica en beneficio CV en humanos son la niacina, ácidos grasos omega 3 de origen marino, tocotrienoles, pantotenato, fitoesteroles, fibra soluble, probióticos, soya, y semillas con ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y poliinsaturados (AGPI). Además de reducir el colesterol total y el LDL, algunos suplementos nutricionales tienen otros efectos antiaterogénicos, tales como, reducción de la oxidación de LDL-C (ej. niacina, resveratrol), conversión de LDL densas tipo B a LDL tipo A mas grandes y menos aterogénicas (ej. niacina, fitoesteroles, ácidos grasos omega 3), inhibición de la hidroximetil glutaril CoA reductasa (ej. pantotenato), reducción de triglicéridos (ej. niacina y ácidos grasos omega 3), incremento del tamaño del HDL-c de HDl-c 2 a HDL-c 3 (ej. niacina, ácidos grasos omega 3, pantotenato), reducción de la absorción de colesterol (ej. fitoesteroles y fibra).

La mejor data clínica en reducción de eventos CV (enfermedad coronaria, infarto del miocardio y eventos CV) se ha encontrado con los ácidos grasos omega-3 eicosapentaenoico (EPA) y

docosahexaenoico (DHA), acido alfa linolénico, niacina y fibra; para reducción de muerte súbita con ácidos grasos omega-3 y reducción de presión arterial con fibra.

El estudio INTERHEART⁽²⁹⁾ comparando los hábitos y FRCV de sujetos con y sin IM previo provenientes de 52 países, mostró que la ingesta moderada de alcohol reduce el riesgo cardiovascular en 9%. El alcohol puede aumentar el colesterol HDL-C; y además contiene antioxidantes y su efecto protector se da con el consumo diario en pequeñas cantidades preferiblemente de vino tinto durante las comidas. Sin embargo, promover el consumo de alcohol para prevenir la ECV puede no ser aceptable en algunas poblaciones por razones culturales o religiosas y podría aumentar el alcoholismo y el riesgo de accidentes y otras enfermedades como ACV, cáncer y cirrosis hepática.

Guías

Diversos estudios clínicos soportan la evidencia de que la combinación de dieta, modificaciones de estilo de vida, y suplementación nutricional disminuyen el colesterol total, LDL y triglicéridos entre 30 y 40%⁽³⁰⁾. La American Heart Association (AHA) establece guías de dieta y estilo de vida para reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular⁽³¹⁾. Estas recomendaciones son: mantener un balance entre la ingesta calórica y la actividad física para alcanzar y mantener un peso corporal saludable; consumir los alimentos completos, naturales y frescos; consumir una dieta rica en frutas y vegetales; escoger granos enteros y alimentos altos en fibra; consumir pescado al menos 2 veces a la semana; limitar la ingesta de grasas saturadas a menos de 7% de las calorías, grasas trans a menos de 1% de las calorías, y colesterol a menos de 300 mg/día seleccionando carnes magras, leche y derivados descremados o bajos en grasa y minimizando la ingesta de grasas parcialmente hidrogenadas, con alto contenido de grasas trans (ej. margarina); minimizar la ingesta de bebidas y alimentos que contengan azúcar; escoger y preparar alimentos con poca o sin sal; si consume alcohol, hacerlo con moderación (1 medida/día para mujeres y 2 medidas/día para

hombres); y procurar seguir recomendaciones saludables cuando ingiere alimentos preparados fuera de la casa.

Además de estas guías para reducción de ECV, se han agregado y enfatizado otros consejos nutricionales para el tratamiento dislipidemia⁽³⁰⁾. Estas recomendaciones son: adaptar las recomendaciones de la Dieta Mediterránea; incrementar el consumo de grasas monoinsaturadas a 40% del total de grasas ingeridas, por ejemplo del aguacate; incrementar el consumo de grasas poliinsaturadas (Omega-3) [ej. nueces y almendras (1 ½ onza/día) y pescados como salmón, atún y sardina], consumir aceite de oliva preferiblemente, a 40-50% del total de grasas ingeridas; incrementar el consumo de fibra viscosa (ej. avena a 50 g/día); incrementar el consumo de vegetales a 6 raciones/día y frutas a 4 raciones/día; reducir el consumo de carbohidratos refinados y usar alimentos de índice glucémico bajo prefiriendo los carbohidratos complejos; y consumir proteínas de alta calidad incorporando pescados, carne magra y aves. Se promueve un incremento prudente de la ingesta de proteínas.

Implementación de las recomendaciones en la práctica clinica

Es deseable que todo paciente con dislipidemia sea evaluado por un nutricionista o especialista en el área para su prescripción dietética. Sin embargo, estas guías proponen que el profesional de salud que tenga posibilidad de educar al paciente en cuanto a modificaciones nutricionales básicas, debe disponer de herramientas sencillas y conocimientos básicos que le permitan hacerlo en el contexto de atención tanto primaria como especializada. Para ello debe disponer en su ambiente de trabajo de afiches y folletos que ilustren los cambios nutricionales y de ejercicio, para facilitar la educación del paciente y sus familiares.

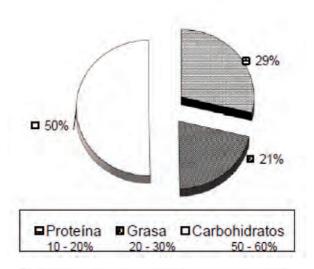
Numerosos estudios han mostrado que la dieta mediterránea cumple la mayoría de los requisitos de las organizaciones y; además de promover el control de la dislipidemia, puede contribuir en el tratamiento de otros componentes del síndrome metabólico como la hiperglucemia, obesidad, hipertensión arterial e inflamación. Se demostrado que la dieta mediterránea reduce el riesgo cardiovascular entre 50 a 70%, lo cual es aproximadamente el doble de lo obtenido con la mayoría de estudios con estatinas. Las recomendaciones generales dieta de la mediterránea pueden ponerse en práctica utilizando la pirámide de alimentos mediterránea⁽³²⁾, propuesta por la Clínica Mayo; tiene además, la posibilidad de programar el nivel de calorías de la dieta proporcionando al paciente la información del número de raciones que debe consumir de cada grupo de alimentos (Tabla 4.1). El requerimiento calórico promedio en la población venezolana es de 1700 Kcal en mujeres y 2000 Kcal en hombres. Por ejemplo, si planificamos una dieta hipocalórica (500 Kcal menos que el requerimiento) para promover un peso adecuado en la población con sobrepeso podemos, usando la pirámide mediterránea, aconsejar al paciente cuantas raciones puede consumir de cada grupo de alimentos. Adicionalmente, podemos adaptar las recomendaciones de la dieta mediterránea a nuestra población y así promover una mejoría en los hábitos de la dieta cotidiana que permitan incidir positivamente en los factores de riesgo CV, específicamente, en el perfil lipídico. En la tabla 4.1 se muestra un menú tipo con alimentos locales adaptado a las recomendaciones de la dieta mediterránea. Se presenta además, su cálculo nutricional detallado (Figura 4.2) y la concordancia de este cálculo con el sistema de raciones prescrito a través de la pirámide mediterránea mencionada anteriormente.

Profeina factors Carbohidratos Recomendaciones de raciones diarias por nivel de calorias Grupo Obletivo calórico Recomendaciones de raciones diarias por nivel de calorias Grupo Obletivo calórico 1,200 1

Tabla 4.1. Menú tipo con componentes de dieta mediterránea en alimentos venezolanos

Desayuno:		
- Avena con leche descremada	½ taza	(120 cc)
Leche descremada	1/2 taza	(120 cc)
Avena en hojuelas	1 cucharada	(7 g)
Azúcar	1 cucharada	(12 g)
- Pan integral	2 rebanadas	(50 g)
- Queso de cabra rallado	6 cucharadas	(30 g)
- Naranja picada	1 unidad	(150 g)
- Jugo de fruta natural	1 vaso	(240 cc)
Lechosa	1 taza	(150 g)
Azúcar	1/2 cucharada	(6 g)
Almuerzo:		
- Sopa de caraotas	1/2 taza	(180 cc)
- Carne desmechada	1 taza	(130 g)
Aliños verdes	1/4 taza	(10 g)
- Arroz blanco:	1/2 taza	(100 g)
- Ensalada mixta:	3 tazas	
Tomate	1 taza	(80 g)
Lechuga	1 taza	(80 g)
Cebolla	1 taza	(80 g)
Aguacate	1/4 unidad	(50 g)
Aceite de oliva	2 cucharadas	(7 cc)
- Fruta picada	1 taza	(200 g)
- Jugo de fruta	1 vaso	(240 cc)
Melón	1 taza	(150 g)
Azúcar	1/2 cucharada	(6 g)
Merienda:		
- Nueces o almendras	1/4 taza	(25 g)
- Yogurt natural con fresas	1 vaso	(240 g)
Yogurt natural descremado	1/2 taza	(80 cc)
Fresa	1 taza	(200 g)
Azúcar	1/2 cucharada	(6 g)
Cena:		
- Picadillo mixto de vegetales	2 tazas	
Cebolla	1 taza	(80 g)
Tomate	1 taza	(80 g)
Pimentón	1 taza	(80 g)
- Pescado o atún	1 filete o 1 lata	(170 g)
- Arepa	1 pequeña	(80 g)
- Fruta entera	1 taza	(150 g)

Figura 4.1. Composición nutricional del menú



NUTRIEN	CONTENIDO		
Energía			
(Kcal)		1734	
Proteinas	(g)	126,0	
Grasa	(g)	41,0	
Carbohidratos	(g)	220,7	
Fibra	(g)	46,2	
Calcio	(mg)	1085	
Fósforo	(mg)	2326	
Hierro	(mg)	30	
Vitamina A	(ER)	1314	
Tiamina, B1	(mg)	2	
Riboflavina, B	2 (mg)	2	
Niacina, B3	(mg)	33	
Vitamina	(mg)	562	
Colesterol	(mg)	221	
Sodio	(mg)	839	
Potasio	(mg)	5051	
Ácido Fólico	(ug)	720	
Zinc	(mg)	13	



Hortalizas

VEGETALES

Dulces: 3 raciones de azúcar Grasas: 3 raciones Proteínas: 5 raciones

Carbohidratos: 5 raciones Frutas: 3 trozos y 3 jugos Vegetales: 5 raciones

b) Tabaquismo Epidemiología

Sin limite

(min 3)

El tabaquismo ocupa el primer lugar entre las cuasas de muerte prevenible, es responsable de 1 de cada 10 decesos a nivel mundial, y es el único producto que daña a todo aquel que está expuesto a él⁽³³⁾. La mitad de los fumadores morirán en forma prematura, de una diversidad de tipos de cáncer en diferentes órganos de la economía, de enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otras patologías. A pesar de esto, la producción y el consumo de tabaco en forma absoluta a nivel mundial continúa en ascenso, y este crecimiento es mayor en países de bajos y medianos recursos.

La prevalencia en los diferentes países, varía de manera importante y oscila entre un 5 a un 55%; así mismo sucede entre los sexos⁽³³⁾. China es un caso particular ya que consume mas del 37% de los cigarrillos del mundo. Fumar es mas frecuente en los hombres, aproximadamente 1000 millones de hombres fuman y de ellos un 35% vive en países de ingresos elevados y un 50% en países de ingresos medianos y bajos⁽³³⁾. En relación a las mujeres, alrededor de 250 millones de ellas fuman diariamente, el 22% de estas viven en países de altos recursos, y un 9% en países de bajos y medianos

recursos. La tendencia actual de la epidemia es a disminuir en los paises de altos recursos y a crecer en los de bajos recursos; las personas con mayor nivel educativo e ingresos económicos están disminuyendo el consumo pero paradójicamente, lo aumentan aquellas con menor nivel económico y de educación. Sin embargo, estas diferencias de sexo, desaparecen en la adolescencia y en la niñez, donde la prevalencia de tabaquismo, prácticamente la misma entre ambos sexos. Es lamentable señalar que casi un cuarto de las personas que fuman, probó su primer cigarrillo antes de los 10 años. En Latinoamérica de acuerdo a los datos del estudio INTERHEART(34) la prevalencia de tabaquismo en la población oscila entre 35,1% a 40% en los hombres y 19,1% a 25,4% en las mujeres. Este mismo estudio, muestra al tabaquismo como el tercer factor de riesgo asociado a IM en nuestra región con una asociación lineal entre cantidad de cigarros consumidos y riesgo de IM. El estudio CARMELA(35,36) reveló, una elevada prevalencia de tabaquismo en Santiago de Chile y Buenos Aires (45,4 a 38,6%) y en nuestro país representado por la ciudad de Barquisimeto la misma fue de 21,8% (32,2% en hombres y 14,9% en mujeres).

El factor determinante en disminuir la acelerada morbimortalidad, asociada al taquismo será que los fumadores sean capaces de dejar de hacerlo.

Fumadores pasivos

El riesgo de muerte por enfermedad coronaria aumenta en un 30% entre los individuos expuestos al tabaco ambiental en el hogar, el riesgo será mayor si la exposición es en el área de trabajo, donde los niveles de humo son mayores⁽³⁷⁾. El riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en fumadores pasivos, de acuerdo al estudio CPS-II38 de la *American Cancer Society*, fue de un 22%, el aumento del riesgo fue mayor en las mujeres (28%) cuando se comparó con el riesgo en los hombres (10%).

Ser fumador pasivo, incluso por breves períodos, disminuye abruptamente la velocidad de reserva del flujo coronario, lo que puede ser causado por disfunción endotelial en la circulación

coronaria⁽³⁹⁾. En otro estudio, el humo del cigarrillo demostró disminuir las concentraciones de HDL-C en fumadores activos y pasivos⁽⁴⁰⁾.

Diagnóstico y fisiopatología de la adicción

El cigarrillo y otras formas de tabaco son adictivos, la nicotina es la responsable de esta adicción y los procesos farmacológicos y conductuales de la adicción, son similares a aquellos presentes en la adicción a la heroína y a la cocaína⁽⁴¹⁾.

La herramienta más útil para determinar el grado de adicción test de Fagerström⁽⁴²⁾.

Test de Fagerström

¿Cuánto tiempo pasa entre el momento en que te despiertas y el momento en que enciendes el primer cigarrillo del día?

· 5 minutos: 3 puntos

· 6 a 30 minutos: 2 puntos.

· 31 minutos a 1 hora: 1 punto.

· 1 hora o más: 0 punto.

¿Cuál es el cigarrillo al que te costaría mas renunciar?

· El primero del día: 1 punto.

· Cualquier otro: 0 punto.

¿Encuentras difícil no fumar en lugares en los que está prohibido?

Si: 1 punto.

· No: 0 punto.

¿Cuantos cigarrillos fumas en promedio por día?

· Menos de 10: 0 punto.

11 a 20: 1 punto.

· 21 a 30: 2 puntos.

Más de 30: 3 puntos.

¿El tiempo que pasa entre cigarrillo y cigarrillo es mas corto en la mañana que en el resto del día?

Si: 0 punto.

· No:1 punto.

¿Fumas cuando estás enfermo?

· Si: 1 punto.

· No: 0 punto.

Grado de adicción: 0 – 2: muy bajo o nulo.

3 – 4: cierta dependencia

5 – 6: media

7 - 10: muy alta

Los items que mejor identifican la adicción al cigarrillo son el número de cigarrillos fumados y el momento del primer cigarrillo después del despertar.

Cesación tabáquica

La dependencia del tabaco es un desorden crónico, adictivo, que cursa con recaídas. Es deber de los profesionales de la salud, diagnosticar y tratar esta dependencia. Desafortunadamente, sólo la mitad de los pacientes atendidos por un médico, reciben recomendación de suspender el hábito y apenas a un 2 a 15% se les ofrece cualquier tipo de asistencia. Los médicos de atención primaria atienden un 70% de los fumadores cada año, con un promedio de 3 a 4 visitas, por lo que son un factor fundamental en la atención de esta población⁽⁴³⁾.

Hay dos estrategias que han demostrado ser efectivas en el cese del tabaquismo y estas son la terapia conductual, para combatir la dependencia psicológica y la terapia farmacológica que trata la dependencia física a la nicotina. Estas estrategias son más efectivas si son usadas en forma combinadas.

La cesación tabáquica es una estrategia de obligatorio cumplimiento en todo programa de reducción de riesgo CV global, bien sea en el escenario de la prevención primaria como secundaria; el abordaje del tabaquismo como una enfermedad debe ser la regla en cada consulta, todo médico debe estar informado y entrenado en cómo interrogar, diagnosticar y clasificar la adiccción tabáquica, y por supuesto en cómo establecer una estrategia terapeútica dirigida a la cesación definitiva, bien sea a través de su tratamiento integral o refiriendo al paciente a un especialista en cesación.

Terapia conductual

Puede ser provista en forma individual, grupal o por teléfono; este último es más efectivo si es proactivo. Es importante proporcionar al paciente, herramientas y entrenamiento para resolver problemas y ofrecerle, soporte social. Los fumadores deben identificar situaciones de riesgo (otras personas que fuman, alcohol, café, estrés, ansiedad) y evitarlas al menos durante las primeras semanas, en las que se intenta suspender el tabaco.

La distracción, el mantenerse ocupado, el ejercicio de moderada intensidad son efectivos. Se debe explicar los síntomas de supresión y la importancia de la abstinencia completa. El médico debe transmitir empatía, confianza, respeto y el paciente debe sentir que será seguido durante todo el proceso de supresión y explicarle todas las opciones farmacológicas de tratamiento.

Ninguna estrategia farmacológica ha demostrado ser segura cuando se utiliza en el período post síndrome coronario agudo, por lo tanto no se recomienda utilizar ningún medicamento para cesación tabáquica hasta 3 meses post síndrome coronario agudo. En ese lapso debe reforzarse la terapia conductual y en pacientes con adicción moderada o severa, según test de Fagëstrom, referirlo a un especialista en cesación.

El futuro

La vacuna contra la nicotina es una nueva aproximación terapéutica para el tratamiento de la cesación tabáquica; la misma estimula el desarrollo

Tratamiento farmacológico para la cesación del tabaquismo ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾							
	Tasa de éxito OR IC 95%	Porcentaje de abstinencia IC 95%	Dosis usual	Duración de la terapia	Ventajas	Desventajas Efectos adversos	
Primera línea							
Placebo	1	13,8			NO	NO	
Parche de Nicotina	1,9 (1,7-2,2)	23,4 (21,3-25,8)	14-21 mg/día las primeras 4 sema- nas		Fácil de usar	Irritación de la piel, trastornos del sueño	
Goma de Nicotina	1,5 (1,2-1,7)	19 (16,5-21,9)	2-4 mg cada 1-2h por las primeras 6 semanas		Satisface las abstinencias agudas y las urgencias predecibles	Necesidad de usar correctamente, puede dañar la dentadura, hipo, trastornos GI, dolor maxilar, pro- blemas dentales	
Tabletas de Nicotina	No	disponible	Solo 1 ensayo aleatorizado			Trastornos del sueño, dispepsia, hipo	
Nicotina spray nasal	2,3 (1,7-3)	26,7 (21,5-32,7)	1-2 sprays por hora. Máximo 40 sprays/día			Necesidad de usar correctamente, irritación nasal, posible dependen- cia	
Inhalador de nicotina	2,1 (1,5-2,9)	24,8 (19,1-31,6)	1 puff pm (4mg/80 puffs) 6- 16 cartuchos por/día			Irritación bucal y de garganta. Bajo cumplimiento	
Bupropion	2 (1,8-2,2)	24,2 (22,2-26,4)	150 mg x 3 días, luego 300 mgs/día	8-14 semanas	Fácil de usar	Insomnio, naúsea, boca seca, cefalea, disminución del umbral de convul- siones	

Vareniclina	3,1 (2,5-3,8)	33,2 (28,9-37,8)	0,5 mg x 3 días, luego 1 mg/día por 4 días, luego 2 mgs/día	12 semanas	Fácil de usar	Nauseas, consti- pación, mal sabor, insomnio, pesadillas, riesgo posible de preci- pitar trastornos psiquiátricos
Segunda Línea						
Clonidina	2,1 (1,2-3,7)	25 (15,7-35,3)	100 ucgs BID oral o 100 ucg/día en parche, aumentar 100 semanalmen- te	4 semanas, entonces dismi- nuir	Útil con absti- nencia severa	Boca seca, seda- ción, hipotensión postural (dosis dependiente)
Nortriptilina	1,8 (1,3-2,6)	22,5 (16,8-29,4)	25 mg/día. Aumentar a 75- 150 mg/día	6-12 semanas	Fácil de usar	Boca seca, seda- ción, visión borrosa, reten- ción urinaria
Combinación						
Parche+goma a demanda o spray	3,6 (2,5-5,2)	36,5 (28,6-45,3)	Como se señaló arriba	>14 semanas	Más efectivo que terapias indivi- duales	Como arriba
Parche + Inhalador	2,2 (1,3-4,2)	27,3 (17,2-40,4)		Como se señaló arriba	Más efectivo que terapias indivi- duales	Como se señaló arriba
Parche + Bupropion	2,5 (1,9-3,4)	28,9 (23,5-35,1)				
Parche + Nortriptilina	2,3 (1,3-4,2)	27,3 (17,2-40,4)				

de anticuerpos que se unen a la nicotina y disminuye la distribución temprana de la misma en el cerebro e inhibe sus efectos sobre el sistema nervioso central⁽⁴⁵⁾. Hasta el momento hay 2 estudios fase II que evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la vacuna con resultados positivos.

Conclusión

El tabaquismo debe ser visto como una enfermedad y tratado como tal. La cesación definitiva es la única meta posible y debemos hacer todo el esfuerzo para lograrlo, incluyendo la necesidad eventual de referir al paciente a una clínica especializada en cesación tabáquica. Existen 2 pilares fundamentales en la terapia de

cesación tabáquica: la terapia conductual que busca combatir la dependencia psicológica y la farmacológica que alivia la dependencia física a la nicotina. En la primera son cruciales el consejo práctico y el soporte social. En relación a la farmacológica, siete drogas han sido identificadas como terapias de primera línea: los agrupados como reemplazo de nicotina (goma de mascar, inhalador, tabletas, spray nasal y parche), el bupropion y la vareniclina. La vacuna contra la nicotina es una importante promesa del futuro.

Ejercicio y lípidos

El reconocimiento del sedentarismo como factor de riesgo cardiovascular y el efecto beneficioso del ejercicio regular para el organismo

han motivado la promoción del deporte en favor de la salud y la prevención de enfermedades⁽⁴⁸⁾. Existe una relación inversa dosis-respuesta, el aumento de actividad física está asociado con una tasa proporcionalmente más baja de enfermedades cardiovasculares (ECV)^(49,50). Un análisis reciente ha estimado que si se lograra eliminar la inactividad física, se reduciría mundialmente un 6 por ciento las enfermedades del corazón, y la esperanza de vida podría incrementarse en 0,68 años⁽⁵¹⁾.

Entre los mecanismos propuestos para mediar la relación entre la actividad física y la disminución de las tasas de ECV están los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el perfil lipídico y la presión arterial⁽⁵²⁾.

Los efectos de la actividad física sobre la presión arterial y el control de la hipertensión arterial (HTA) explican alrededor del 27 por ciento de la reducción de las tasas de ECV, mientras que el 19 por ciento de la disminución en las tasas de ECV podría ser causado por los efectos beneficiosos de la actividad física sobre los lípidos tradicionales, y el 16 por ciento de lípidos nuevos. Sin embargo, la respuesta en el perfil lipídico después de una sesión de ejercicio físico (EF), así como los efectos sobre aquél de un programa de entrenamiento, es diferente según el tipo de ejercicio, la intensidad, la frecuencia, la duración de la sesión y el tiempo de permanencia en el programa de entrenamiento físico⁽⁵³⁾.

Las recomendaciones de EF en el paciente dislipidémico sobre el tipo de ejercicio, la intensidad, la frecuencia, la duración y la sobrecarga sin otros factores de riesgo son similares a las aconsejadas para la población adulta sana⁽⁵⁴⁾.

El entrenamiento debe estar basado principalmente en actividades aeróbicas, poniendo en acción grandes grupos musculares. El EF mejora el perfil lipídico, disminuyendo primor-dialmente triglicéridos y aumentando el HDL-C⁽⁵⁵⁾, al tiempo que influye favorablemente en sus subfracciones aumentando la HDL-2. También se produce la disminución de los valores de LDL-C, aunque no de forma constante en todos los estudios⁽⁵⁶⁾, siendo de

menor magnitud en las mujeres⁽⁵⁷⁾. Como consecuencia, hay un incremento en el cociente HDL-C/ LDL-C y en el cociente HDL-C/colesterol total⁽⁵⁸⁾. Hay también descenso del colesterol total, colesterol VLDL y apoproteína B⁽⁵⁹⁾. La disminución del colesterol total es superior en los individuos que realizan EF con mayor intensidad, sugiriendo una relación dosis-respuesta⁽⁶⁰⁾. La mejora del perfil lipídico es mayor cuanto peor es la alteración lipídica basal⁽⁶¹⁾. Sin embargo, los cambios enunciados anteriormente no son constantes en todos los estudios.

Estos cambios se producen en personas en las que la dislipidemia no es de origen genético, ya que, en individuos con dislipemia familiar los efectos del EF tendrán poco o ningún efecto. No obstante, es importante considerar que incluso en estos pacientes siguen produciéndose cambios que beneficiarán su estado de salud.

Recomendaciones específicas

Se requiere un gasto calórico semanal mínimo de 1.200 calorías para obtener modificaciones significativas del perfil lipídico^(62,63). Aunque consumos de 1.000 calorías producen cambios sobre el HDL-C, es necesario lograr un gasto de 1.500 calorías semanales para conseguir variaciones de la fracción HDL-2. En individuos con ateroesclerosis sin medicación hipolipemiante se requiere un consumo de unas 2.200 calorías semanales para generar ciertos beneficios en la regresión de la placa de ateroma⁽⁶⁴⁾.

La intensidad del EF exigida para aumentar el HDL-C requiere alcanzar el 75% del consumo máximo de oxígeno durante un período de 12 semanas, efectuando sesiones 3 veces por semana de 30 minutos de duración⁽⁶⁵⁾. Además, los valores de triglicéridos disminuyen cuanto mayor es la intensidad del EF⁽⁶⁶⁾.

La edad no parece influir en la respuesta del perfil lipídico al EF cuando se realizan comparaciones en diferentes grupos etarios⁽⁶⁷⁾.

El género produce diferencias en la respuesta al EF del perfil lipídico; los motivos pueden ser que los varones suelen tener un peor perfil que las

mujeres y, por tanto, existen mayores posibilidades de mejora. Además, pierden peso al hacer EF con mayor facilidad que las mujeres, debido a que la grasa gluteofemoral, predominante en ellas, es menos lipolíticamente activa que la abdominal, predominante en la obesidad masculina⁽⁶⁸⁾.

Los cambios inducidos por el EF en el perfil lipídico dependen de su intensidad y de su duración. Los cambios a corto plazo de los lípidos en sangre tienden a mantenerse durante 48 horas tras ejercicio intenso y 24 horas cuando el ejercicio es de menor intensidad⁽⁶⁹⁾. Estos datos son de especial relevancia, ya que suponen que la determinación de lípidos en sangre debe cumplirse tras 24 o 48 horas después de practicar EF moderado o intenso.

El EF aeróbico parece ser más eficaz en el descenso de triglicéridos y en el incremento de HDL-C y apo A-I. Además, hay una mayor persistencia en el tiempo de la mejora en los valores cuando se realiza EF aeróbico que cuando el EF es aeróbico/ anaeróbico.

Recientemente fueron publicadas las nuevas guías del AHA/ACC⁽⁷⁰⁾ sobre las modificaciones del estilo de vida necesarias para reducir el riesgo cardiovascular, elaboradas por un panel conjunto de expertos y aprobadas por nueve sociedades y asociaciones científicas especializadas en la materia.

Las indicaciones de las guías se basan en intentar responder la siguiente pregunta:

 ¿Cuál es el efecto de la actividad física sobre la presión arterial y los lípidos en comparación con ningún tratamiento o con otro tipo de intervenciones?

La respuesta a esta pregunta se materializa en una serie de recomendaciones sobre el ejercicio físico dirigidas, como decíamos, especialmente a poblaciones de alto riesgo.

Se recomienda actividad física, para reducir la presión arterial o los niveles de colesterol, la realización de actividad física aeróbica moderada a intensa durante una media de 40 minutos 3 o 4 veces por semana (Nivel de evidencia IIa A)⁽⁷⁰⁾.

En el siguiente cuadro se resume la evidencia más reciente sobre la actividad física y lípidos.

Estatus de la evidencia del efecto del ejercicio aeróbico sobre el perfil lipídico en adultos⁽⁷⁰⁾:

- La actividad física aeróbica, aislada reduce, en promedio, el LDL-C en 3,0 a 6,0 mg/dL. Nivel de evidencia: Moderado.
- La actividad física aeróbica aislada reduce, en promedio, el colesterol no-HDL-C en 6 mg/dL. Nivel de evidencia: Moderado.
- La actividad física aeróbica aislada no tiene ningún efecto consistente sobre los TG. Nivel de evidencia: Moderado.
- En los adultos, la actividad física aeróbica a solas, en comparación con las intervenciones de control, no tiene un efecto consistente sobre el HDL-C. Nivel de evidencia: Moderado.

Entrenamiento de resistencia y lípidos

Los ejercicios de resistencia, en comparación con las intervenciones de control, reducen, en promedio el LDL-C, TG y no HDL-C entre 6 a 9 mg/dL y no tienen ningún efecto sobre el HDL-C⁽⁷⁰⁾. Las intervenciones típicas que han demostrado descender el LDL-C, TG y colesterol no HDL y sin efecto sobre el HDL-C, incluyen: programas de actividades físicas de resistencia en un promedio de 24 semanas de duración comprendiendo ≥ 3 días/semana, 9 sesiones de ejercicios realizados durante 3 series de 11 repeticiones con una intensidad media de 70 % de la repetición máxima-1. Nivel de evidencia: Bajo.

Conclusiones

Aunque los resultados de los recientes metaanálisis y revisiones sistemáticas señalan que el EF cuando es realizado a la frecuencia e intensidad suficiente inducen cambios favorables en el LDL-C y colesterol no-HDL se requiere de la investigación complementaria para comprender mejor los patrones de ejercicio (frecuencia, menor intensidad, tipo de ejercicio) que pueden estar asociados con la disminución de estas fracciones lipídicas.

Sin lugar a dudas, el EF se ha convertido en una

estrategia de capital importancia no sólo en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares sino también imprescindible para obtener un estilo de vida más saludable.

Referencias

- Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000." JAMA 2004;291:1238-45.
- Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in primary prevention of coronary heart disease among men. Circulation 2006;114:160-67.
- Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: The INTERHE-ART Latin American Study. Circulation 2007;115:1067-74.
- Garcia-Araujo M, Semprun-Fereira M, Sulbarán TA, Silva E, Calmón G, Campos G. Factores Nutricionales y Metabólicos como riesgo de enfermedades Cardiovasculares en una población adulta de la Ciudad de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Invest Clin 2001;42:23-42.
- Reeves MJ, Rafferty AP. Healthy lifestyle characteristics among adults in the United States, 2000. Arch Intern Med 2005;165:854-57.
- Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Stokes J 3rd, Kagan A, Gordon T. Some factors associated with the development of coronary heart disease; six years' follow-up experience in the Framingham Study. Am J Public Health 1959;49:1349-1356.
- DHS. The National Diet-Heart Study final report. Circulation 1968;37(3 Suppl):1-428.
- Keys A. Seven Countries Study: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA.: Harvard University Press.
- Ravnskov U. The questionable role of saturated and Poly-insaturated fatty acids in cardiovascular disease. J Clin Epidemiol 1998;51:443-60.
- Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. BMJ 2001;322:757-63.
- Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006;295:655-66.
- Mente A, Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Int Med 2009;169:659-69.
- Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. Ann Nutr Metab 2009;55:173-201.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort Studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease." Am J Clin Nutr 2010;91:535-46.
- Ravnskov U. The retreat of the Diet-Heart Hypotesis. J Am Phys Surg 2003;8:94-95.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intake on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). Lancet 1989;2:757-61.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003;348:2599-608.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report

- of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99:779-85.
- Bemelmans WJ, Broer J, de Vries JH, Hulshof KF, May JF, Meyboom-De Jong B. Impact of Mediterranean diet education versus posted leaflet on dietary habits and serum cholesterol in a high risk population for cardiovascular disease. Public Health Nutr 2000;3:273-83.
- Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, Smit AJ, Muskiet FA, Lefrandt JD et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. Am J Clin Nutr 2002:75:221-27
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA 2004;292:1440-46.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl Med 2001;344:3-10.
- Hu FB, Willet WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA 2002;288:2569-78.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002;287:1815-21.
- 25. Mozaffarian D, Micha R, et al. Effects on Coronary Heart Disease of Increasing Polyunsaturated Fat in Place of Saturated Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." PLoS Med 2010;7(3): e1000252. doi:10.1371/journal.pmed.1000252.
- 26. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-e polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction; results of the GISSI Prevenzione trial. Lancet 1999;354: 447-455.
- MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002;360:23-33.
- Joshipura KJ, Hu FB, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. Ann Intern Med 2001;134:1106-14.
- Yusuf S, Hawken S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with AMI in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-952.
- Houston MC, Fazio S, et al. Nonpharmacologic Treatment of Dyslipidemia." Progr Cardiovasc Dis 2009;52:61-94.
- Lichtenstein AH, Appel LJ, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation 2006;114:82-96.
- Hensrud DD. Converting Knowledge to Action, Chapter 7. Mayo Clinic on Healthy Weight 1st edition." Kensington Publishing Corporation, 2000. New York, N.Y.: 77-104.
- 33. Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. Atlas del Tabaco, 3ra edición 2009 American Cancer Society
- 34. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study.. Circulation 2007;115:1067-74.
- Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R et al; CARMELA Study Investigators. CAR-MELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med 2008;121:58-65.
- 36. Champagne BM, Sebrié EM, Schargrodsky H, Pramparo P,

- Boissonnet C, Wilson E. Tobacco smoking in seven Latin American cities: the CARMELA study. Tob Control 2010;19:457-62.
- Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. Circulation 1992;86:699-702.
- Stanland K, Thun M, Lally C, Heath C. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society. CPS-II Cohort. Circulation 1996;94:622-628.
- Otsuka R, Watanache H, Hirata K, Tokai K, Muro T et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. JAMA 2001;286:436-34.
- Raupach T, Schäfer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. Eur Heart J 2006;27:386-92.
- Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco Adicction. Lancet 2008;371:2027-38.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991;86:1119-27.
- Mundey K. An appraisal of smoking cessation aids. Curr Op Pulmon Med 2009,15:105-12.
- Fiore MC, Baker TB. Clinical practice. Treating smokers in the health care setting. N Engl J Med 2011;365:1222-31.
- Jimenez-Ruiz CA, Fagerström KO. Advances in smoking cessation. Clin Pulm Med 2010;17:140-45.
- Hays JT, Ebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. Drugs 2010;70:2357-72.
- Carson KV, Brinn MP, Robertson TA, To-A-Nan R, Esterman AJ, Peters M, Smith BJ. Current and emerging pharmacotherapeutic options for smoking cessation. Subst Abuse 2013;7:85-105.
- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2009
- Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. Circulation 2010;122:743-52.
- Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation 2011;124:789-95.
- Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet 2012;380:219-29.
- 52. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. Circulation 2007;116:2110-18.
- Boraita A. La práctica deportiva mejora el perfil lipídico plasmático, pero ¿a cualquier intensidad? Rev Esp Cardiol 2004;57(6):495-98.
- 54. Abellán J, Sainz de Baranda P, Ortín EJ. Guía para la prescripción de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular. Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Murcia, 2010.
- Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1226-32.
- Goldberg L, Elliot DL. The effect of exercise on lipid metabolism in men and women. Sports Med 1987;4:307-21.
- Brownell KD, Bachorik PS, Ayerle RS. Changes in plasma lipid and lipoprotein levels in men and women after a program of moderate exercise. Circulation. 1982;65:477-84.
- Raurama R, Vaisanen SB, Rankinen T. Inverse relation of physical activity and apolipoprotein A-1 to blood pressure in elderly women. Med Sci Sport Exerc 1995;27:164-69.

- Hughes RA, Thorland WG, Eyford T. Hood T. The acute effects of exercise duration on serum lipoprotein metabolism. J Sports Med Phys Fitness 1990;30:37-44.
- Savage MP, Petratis MM, Thomson WH, Berg K, Smith JL, Sady SP. Exercise training effects on serum lipids of prepubescent boys and adult men. Med Sci Sports Exerc 1986;18:197-204.
- Woolf-May K, Kearney EM, Jones DW, Davison RC, Coleman D, Bird SR. The effect of two different 18-week walking programs on aerobic fitness, selected blood lipids and factor XIIa. J Sports Sci 1998:16:701-10.
- American College of Sports Medicine (ACSM). Guidelines for exercise testing and prescription. 7.^a ed. Philadelphia: Lea&Fabiger; 1995.
- Satoru Kodama. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol. A meta analysis. Arch Intern Med 2007;167:999-1008.
- 64. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kälberer B, Hauer K. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. J Am Coll Cardiol 1993;22:468-77.
- Stein RA, Michielli DW, Glantz M, Sardy H, Cohen A, Goldberg N, Brown CD. Effects of different exercise training intensities on lipoprotein cholesterol fractions in healthy middle-aged men. Am Heart J 1990;119(2 Pt 1):277-83.
- Woolf-May K, Owen A, Jones DW. The effect of phase IV cardiac rehabilitation upon cardiac function, factor XIIa, blood lipid profile and catecholamines. Research Findings Register. 2003.
- 67. Wilmore JH. Dose-response: variation with age, sex, and health status. Med Sci Sports Exerc 2001;Suppl: S622-34.
- Bjorntorp PA. Sex difference in the regulation of energy balance with exercise. Am J Clin Nutr 2002;17:55-65.
- Pronk NP. Short term effects of exercise on plasma lipids and lipoproteins in humans. Sports Med 1993;16:431-48.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard VS, de Jesus JM, Lee IM, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013 Nov 12. [Epub ahead of print].

Capítulo 5

Orientación de la terapia farmacológica.

Descripción de los fármacos hipolipemiantes.

El tratamiento combinado de las dislipidemias.

Duración del tratamiento hipolipemiante,

adherencia y persistencia

Introducción

Actualmente, la clase terapéutica de las estatinas está considerada como medicamento de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, debido a su probada eficacia y su perfil de seguridad. Distintos ensayos clínicos han demostrado que estos fármacos hipolipemiantes reducen sustancialmente la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en pacientes con distintas categorías de riesgo, desde bajo hasta muy alto. No obstante, el tratamiento del paciente con dislipidemia requiere del abordaje global del

riesgo cardiovascular (CV) teniendo en cuenta los factores de riesgo asociados, los antecedentes personales, así como la evidencia de aterosclerosis subclínica. La efectividad de la prevención CV es muy superior con un abordaje integral de todos los factores, aunque sean modestos, que con cambios muy acusados en un solo factor de riesgo⁽¹⁻⁴⁾.

Como se ha planteado en otros capítulos, es fundamental considerar la importancia de prevenir primariamente la enfermedad aterosclerótica y no prevenir eventos clínicos porque llegaríamos tarde en el curso de la enfermedad y el primer evento puede ser la muerte súbita.

Definición de las metas de tratamiento

Antes de definir las metas de tratamiento, es necesario plantear una verdad que ha estado solapada por muchos años: no hay base científica firme que soporte el tratamiento hasta alcanzar una meta determinada y fija de LDL-C(5,6). La realidad es que no hay ensayos clínicos controlados diseñados para alcanzar metas: los estudios en los que está basado el conocimiento y las pautas de tratamiento solamente prueban dosis fijas en poblaciones específicas, y una vez alcanzados los resultados, en forma retrospectiva se establece un valor de LDL-C como el más beneficioso(5,6). Por otra parte, la cifra de LDL-C contribuye muy poco a la estimación del riesgo cardiovascular global (RCVG), especialmente cuando se le compara con el colesterol no-HDL o con la concentración de apoB(7,8).

Es por ello que en este III Consenso se insiste en el cambio de paradigma ya planteado en la edición anterior , en el sentido que la terapia debe estar guiada por la reducción del riesgo cardiovascular y no, exclusivamente, por la disminución del LDL-C. La premisa de este cambio de paradigma es que hay que identificar, tratar y reducir el RCVG siguiendo los tres pasos de la prevención cardiovascular y plantearse estas cuatro preguntas:

- Sobre el riesgo: ¿Cuál es el riesgo individual de este paciente?
- Definir metas: ¿Cuál es la meta o las metas para disminuir el riesgo?
- Proponer estrategias terapéuticas: ¿Cómo tratarlo para llegar al objetivo?

 Establecer estrategias para seguimiento de resultados: ¿Cuándo citarlo y que exámenes debo evaluar?

En relación a la primera pregunta, en el capítulo 2 se establece claramente el abordaje al paciente con dislipidemia y cómo estratificarlo para ubicarlo en uno de los cuatro niveles de riesgo: Bajo, intermedio, alto y muy alto.

Una vez estratificado el paciente, hay que establecer sus metas terapéuticas, para reducir el riesgo global y en consecuencia no solo los valores de lípidos se deben definir, también los de presión arterial, glucemia, hemoglobina glucosilada si se trata de un paciente con diabetes mellitus, nivel de actividad física, valor de cintura abdominal, peso y no olvidar el cese del tabaquismo, si es el caso de un paciente fumador.

Debemos tener claro cuando tratamos a un paciente con dislipidemia y por ende con aterosclerosis que tiene una enfermedad con una muy alta morbimortalidad, que es la primera causa de muerte en Venezuela, una enfermedad muy agresiva y en consecuencia hay que ser tenaz en su tratamiento.

En capítulos anteriores se detallan las bases para definir los valores óptimos de lípidos de cada paciente según su nivel de riesgo, sustentadas en los estudios epidemiológicos, clínicos y en metaanálisis que evidencian consistentemente que mientras más bajo el nivel de LDL-C, el riesgo individual es proporcionalmente menor.

Tomando en cuenta estas consideraciones, se establece:

- 1) Independiente del nivel de riesgo, ningún paciente debe tener valores de LDL-C sobre 130 mg/dL.
- 2) Las metas de LDL-C y colesterol no HDL son las establecidas en la **tabla 5.1**.
- 3) Si luego del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, o con combinaciones de drogas no se logra la meta propuesta, al menos ha de garantizarse la reducción de 38 mg/dL o 40% de los valores previos de LDL-C.
 - 4) Dependiendo de los niveles meta a alcanzar,

se recomienda el uso de estatinas según su potencia, prefiriendo aquellas de mayor capacidad liporreductora (ver tabla 5.7).

Tabla 5.1. Metas de LDL-C y colesterol no HDL correspondiente a las categorías de riesgo

Categorías de riesgo	LDL-C	Colesterol no HDL
Bajo	<130 mg/dL	<160 mg/dL
Intermedio	<100 mg/dL	<130 mg/dL
Alto y muy alto	<70 mg/dL	<100 mg/dL

5) En la **tabla 5.2** se detalla el esquema terapéutico inicial según la categoría de riesgo y la meta terapéutica a seguir según los valores de LDL-C en la evaluación inicial y el riesgo individual de cada paciente: cuándo iniciar con cambios terapéuticos del estilo, en cuáles empezar con estatinas, y cómo hacer seguimiento (**Tabla 5.2**).

Tabla 5.2. Esquema terapéutico inicial según la categoría de riesgo

Categoría de	Meta	Valor inicial de LDL-C (mg/dL)				
riesgo	(mg/dL)	≥130 mg/dL	100-129	70-100	≤ 70 mg/dL	
BAJO	< 130	CTEV + ESTATINAS Evaluación semestral	CTEV Evaluación semestral	No tratamiento*. EVALUACION ANUAL	No tratamien- to*. EVALUACION ANUAL	
INTERMEDIO	< 100	CTEV + ESTATINAS Evaluación semestral	CTEV + ESTATINAS Evaluación semestral	CTEV*. EVALUACION semestral	CTEV*. EVALUACION semestral	
oALTO	< 70	CTEV + ESTATINAS Evaluación trimestral**	CTEV + ESTATINAS Evaluación trimestral**	CTEV + ESTATINAS Evaluación tri- mestral**	CTEV*. EVALUACION semestral	
Muy alto	< 70	CTEV + ESTATINAS Evaluación trimestral**	CTEV + ESTATINAS Evaluación trimestral**	CTEV + ESTATINAS Evaluación tri- mestral**	CTEV + ESTATINAS Evaluación tri- mestral**	

^{*}A todo paciente hay que recomendarle la necesidad de mantener un estilo de vida saludable.

Tratamiento combinado

Existe hoy día la posibilidad de combinaciones múltiples de medicamentos para lograr mayores efectos sobre el colesterol total, LDL-C, triglicéridos y HDL-C^(9,10).

Las indicaciones de combinación de drogas serían las siguientes:

- Pacientes de alto riesgo que no alcanzan los niveles de LDL-C o triglicéridos con la monoterapia usual.
- Dislipidemias mixtas.
- Minimizar los efectos secundarios utilizando las dosis más bajas de los fármacos en combinación.

Para los pacientes con dislipidemia mixta, en ocasiones es necesario combinar drogas según el perfil lipídico, la siguiente tabla orienta en la combinación de drogas según cada caso (Tabla 5.3).

Tabla 5.3. Opcior	nes del tratamiento combinado
LDL-C	Estatinas (1era opción)
HDL-C >34 mg	Estatina mas potente (2da opción)
TG <150 mg/dL	Ezetimiba solo en caso de intolerancia franca y demostrada a las estatinas
LDL-C	Estatinas (1era opción)
HDL-C menor a 34	Estatina mas potente (2da opción)
TG <200 mg/dL	Ezetimiba solo en caso de intolerancia franca y demostrada a las estatinas Considerar añadir niacina LP u Omega 3
LDL-C	Estatinas (1era opción)
HDL-C <34 mg/dL	Estatina mas potente (2da opción)
TG >200 mg/dL	Considerar añadir fibratos una vez alcanzada la meta de LDL-C pero que permanezcan los Tg elevados y el HDL- C bajo Fibratos C/S Omega 3

Consideraciones en el tratamiento combinado. Con la combinación de ezetimiba (10 mg) y simvastatina (10, 20 y 40) en una sola tableta se logra reducción del LDL-C entre 44,8 y 60,2 %, una modesta reducción de triglicéridos y un discreto incremento del HDL-C en el rango de 5,5 a 9,8%^(9,10). La ezetimiba se puede combinar con cualquier estatina, y en la práctica se observan resultados similares e inclusive mayores dependiendo de

Como meta opcional si luego del tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, o con combinaciones de drogas no se logran las metas propuestas, al menos ha de garantizarse la reducción del 40 a 50% de LDL-C, este paciente debe ser estudiado para descartar dislipidemia secundaria o hiperlipidemia familiar.

^{**}La evaluación trimestral no implica necesariamente exámenes de laboratorio, debe interrogarse adherencia y persistencia y reevaluar el riesgo. La frecuencia de los exámenes de laboratorio estará a juicio del médico tratante, pero en todo caso indicarlo, al menos, cada 6 meses.

la potencia de la estatina y de los valores basales de LDL-C⁽¹¹⁾. La única indicación aceptada actualmente para esta combinación es en pacientes de muy alto riesgo que no alcanzan las metas de LDL-C o TG con la monoterapia adecuada; por lo tanto no tiene indicación como estrategia terapéutica de primera línea ya que sus efectos en reducir la morbimortalidad no han sido ampliamente demostrados.

Estrategia de seguimiento de los pacientes

En el seguimiento ha de garantizarse la adherencia y persistencia en el tratamiento, el cual salvo contadas excepciones, será indefinido. Otros objetivos son asegurar que los pacientes mantengan sus cifras metas y evaluar posibles efectos secundarios.

El seguimiento puede ser presencial en el consultorio, por vía telefónica o electrónica (e-mail) con los siguientes intervalos, condicionados por la categoría de riesgo:

- Riesgo alto y muy alto: Control frecuente, no menos de cada tres meses y las pruebas bioquímicas cada 3 o 6 meses.
- Riesgo intermedio: Control semestral, y control bioquímico anual.
- Riesgo bajo: Seguimiento anual.

Independientemente de la categoría de riesgo, la primera medición de lipoproteínas séricas, será a los tres meses, nunca antes. Este primer control debe servir para verificar meta y titular la droga en caso necesario. Por el contrario, si el paciente está en su meta, se recomienda un segundo control en los próximos seis meses.

Recordar que en todo paciente con tratamiento hipolipemiante debe realizarse, en el primer control y al menos, una vez al año, pruebas hepáticas (AST y ALT) y de enzimas musculares (CPK).

Descripción de los fármacos hipolipemiantes

De acuerdo a su mecanismo de acción, se reconocen seis grandes grupos de fármacos hipolipemiantes y un séptimo grupo, donde se incluyen fármacos de menor uso, difusión o con poca o ningún respaldo de la evidencia (Tabla 5.4).

Tabla 5.4. Categorías de	fármacos hipolipemiantes
Clase terapéutica	Nombre genérico
Secuestradores de ácidos biliares (SAB)	Colestiramina, colestipol, colesevelam (no disponibles)
Niacina (ácido nicotínico)	Niacina cristalina, niacina de acción retardada y niacina de liberación prolongada. (no disponibles)
Derivados del ácido fíbrico	Gemfibrozil, , bezafibrato, ciprofibrato , fenofibrato (no disponibles)
Inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas)	Lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina
Inhibidores de la absorción intestinal del colesterol	Ezetimiba.
Ácidos grasos poliinsaturados	Aceite de pescado, omega-3

A continuación se resume el mecanismo de acción, indicaciones, interacciones y contraindicaciones de los fármacos hipolipemiantes más utilizados.

sanol.

Probucol, benfluorex, polico-

1.- Secuestradores de ácidos biliares (SAB).

Conocidos también como resinas de intercambio iónico y constituidos principalmente, por la colestiramina, el colestipol y el colesevelam. En el adulto normal los ácidos biliares participan en el ciclo entero-hepatobiliar del colesterol y después de su excreción en el duodeno, aproximadamente el 95% son reabsorbidos en el ileum distal, lo cual implica absorción de colesterol.

Usos clínicos (2,3,12,13)

Otros fármacos hipolipe-

miantes

- Hipercolesterolemia con triglicéridos normales, sobre todo en pacientes jóvenes.
- No exceder la dosis de 30 gramos diarios.
 Comenzando con un tercio, para reducir los efectos adversos.
- Con dosis de 30 gramos de colestipol se puede alcanzar hasta un 50% de reducción del LDL-C, pero también se magnifican los efectos adversos en el tracto digestivo.
- Pueden ser utilizadas solas o combinadas con estatinas, ácido nicotínico y ezetimiba.

En pacientes con intolerancia o pobre respuesta a las estatinas, o en pacientes con alguna

contraindicación, como embarazadas, mujeres prepuberales o niños, la combinación de una resina y ezetimiba produce una reducción adicional del colesterol de 18%, del 19% en el LDL-C, 14% en triglicéridos, y una elevación del HDL-C del 4%.

Efectos adversos(2,3,12,13,14)

- Confinados al tracto gastrointestinal: dolor abdominal, constipación (30-50%), pirosis y flatulencia. Ocasionalmente puede observarse diarrea.
- Interfieren en la absorción de muchos fármacos cardiovasculares como betabloqueadores, hidroclorotiazida, furosemida, gemfibrozil, digoxina; antibióticos como tetraciclinas, penicilina G, anticonceptivos orales, y hormonas como la tiroxina.
- Consecuentemente, disminuyen la absorción intestinal de folatos y vitaminas liposolubles; razón por la cual se recomienda que estos medicamentos sean ingeridos una hora antes o 4 a 6 horas después de las resinas.

Niacina (ácido nicotínico)

La niacina, el ácido nicotínico, o su amina derivada, la nicotinamida (vitamina B3), son nutrientes esenciales. La niacina, es convertida en nicotinamida en el hígado, la cual es el sustrato del NAD, base de la coenzima NADP, que actúa transfiriendo hidrógenos para una serie de deshidrogenasas importantes.

Mecanismo de acción

Poco se conoce sobre cómo actúan y se postulan las siguientes rutas^(15,16):

- Reducción en la síntesis de VLDL y los triglicéridos a través de la disminución del flujo neto de ácidos grasos libres desde el adipocito al hígado y por la inhibición de mecanismos enzimáticos claves en la formación de triglicéridos en el hígado; con esto también se favorece el catabolismo de la apolipoproteína B y se previene la síntesis y secreción de VLDL. Por ser estas partículas precursoras del LDL-C, los niveles de éstas también disminuirán.
- Bloqueo de la captación de partículas de HDL-C y de su catabolismo en el hepatocito.

 Modificaciones en las subfracciones del HDL-C con el resultado de una mayor elevación en la concentración del HDL2 sobre el HDL3, debido a una menor actividad de la lipasa hepática, y en la depuración de estas partículas.

Además, es capaz de disminuir sustancialmente los niveles de lipoproteína(a) [Lp(a)] hasta un tercio de sus valores⁽¹⁶⁾. Otra acción adicional es su efecto en incrementar sustancialmente el tamaño de las partículas de LDL-C en un rango significativamente superior a las estatinas, con lo cual se reduce el poder aterogénico de las mismas⁽¹⁷⁾.

Usos clínicos (2,3,16,18)

La niacina es el fármaco actual más efectivo para elevar el HDL-C, logrando un promedio del 25 %. La dosis usual de 2/4 g-día, disminuye el LDL-C, los triglicéridos e incrementa el HDL-C (Tabla 5.5). En niveles elevados de triglicéridos (500 mg/dL) su reducción, puede alcanzar de 50 a 70%, con poco efecto sobre el LDL-C.

La terapia inicial con niacina cristalina es de 50 a 100 mg, cada 6 horas, y duplicarse cada 3 a 7 días. La aparición de rubor se atenúa con un inhibidor de la ciclooxigenasa, como la aspirina, pues obedece a la liberación de prostaglandinas.

Al alcanzar la dosis de 1,5 a 2,0 gramos, deben evaluarse las lipoproteínas, ácido úrico, glicemia, ALT y AST. Si no se ha conseguido el efecto deseado y sólo si no existen valores anormales de laboratorio, incrementar la dosis hasta 3 o 4 g/día.

Otro uso potencial de la niacina es en pacientes en tratamiento con estatinas con cifras de LDL-C en la meta deseada pero que mantengan niveles bajos de HDL-C⁽¹⁸⁾.

Efectos adversos(2,3,16)

A mayor dosis, mayor probabilidad de efectos adversos como cefalea, rubor facial, prurito, etc, Su combinación con estatinas puede, en algunos casos, ocasionar disfunción hepática y miopatía, por lo que se requiere del monitoreo enzimático estricto (ALT y AST y CPK). Sin embargo, la combinación

lovastatina-niacina LP ha mostrado una seguridad consistente en diversos estudios de evaluación clí-

nica a largo plazo(18).

Se han descrito infrecuentemente: arrit-

Tabla 5.5. Fármacos hipolipemiantes y sus principales características.

Clase	Fármacos	Acción/origen	Dosis	Efectos adversos	Efecto lipídico	Comercial	Interacciones
SAB No disponible en Venezuela	Colestiramina	Secuestradores de ácidos biliares	4 a 24 g	GI: Dolor abdomi- nal, constipación, naúseas, vómitos y flatulencia	CT: 5 a 50% (25- 25% con 12-30 g/día LDL 15-30% HDL 3-5%	Questran ® ND	En la absorción de otras drogas: digital, furosemi- de, gemfibrozil, betabloqueantes
	Colestipol		5 a 30 g		TG aumento?	Colestid®	HCTZ, tiroxina etc.
Niacina cristalina No disponible	Ácido nicotínico	Reducción de la síntesis de VLDL por inhibición dela lipólisis	U	Enrojecimiento, rash, prurito, eleva- ción de enzimas hepáticas, arritmias, GI, hiperuricemia.	CT -15 a - 30%	ND	Con estatinas puede producir: disfunción hepá- tica y miopatía.
Niacina LP			500 a 2000 mg diarios	Idem a la formula- ción cristalina, pero con menor severi- dad y frecuencia	HDL + 15 a + 35%	SNiaspan®	
	Pitavastatina		1 a 4 mg	(R)++ Elevación enzimática, mialgias	- 30 a 40% LDL	Redevant®	CYP-450, Fibratos
				Rabdomiolisis e IR			
	Lovastatina		10-20 mg	(R) +	- 30 a -35% LDL	Mevacor®	CYP-450/Fibratos
Estatinas	Simvastatina	Inhibidores de la HGM Co-A Reductasa.	10-40 mg	(R) ++ a +++	- 35 a -40% LDL	Zocor®	CYP-450/Fibratos
	Atorvastatina		10-80 mg	(R) ++	- 50 a -55% LDL	Lipitor®	CYP-450/Fibratos
	Rosuvastatina		10-20 mg	(R) ++	- 52 a -58% LDL	Crestor®	
	Pravastatina		10-80 mg	(R) +	- 30 a -35% LDL	Pravacol®	
	Bezafibrato	Agonistas de PPAR alfa	600 mg			Bezalip®	Estatinas,
		Activadores de la lipasa lipoprotéi-			LDL – 5 a - 20%		Niacina,
Fibratos	Fenofibrato Ciprofibrato	са	300 mg 100 mg	Fatiga, cefalea, Impotencia, rash,	TG - 20 a - 50% HDL + 10 a + 20%		Warfarina
	Gemfibrozil		600 - 1200 mg	urticaria, caída del cabello, insomnio.		Lopid ®	Estat/Niac/Warfa rin NO UTILIZAR EN COMBINACIÓN CON ESTATINA
		Inhibición espe-				Zetia®	
IAC	Ezetimiba	cífica de la absorción de	10 mg	Dolor lumbar, artraligias y dolor abdominal		Zient®	Ninguna
		colesterol.		iial	TG - 8% (M)	Ezetrol®	

Combinación fijas de IAC mas Estatina	ıs	10mg de Ezetimiba mas 10, 20, 40 u 80 mg de simvastatina	Igual a los efectos secundarios de cada droga individual		Vytorin® Adacai® Zintrepid®	Las de la simvas- tatina: fibratos y CYP-450.
Ac grasos poli Omega 3	Agonista receptor PPAR	500 mg – 2 g	Dispepsia	Reducción tri- glicéridos	Omacor®	ND
	Inhibe síntesis de VLDL		Síntomas GI		Maxepa®	
					Epax®	
					Eidoca®	
					Piscis®	

Abreviaturas: CT: colesterol total GI: gastrointestinal HTZ: hidroclorotiazida IAC: inhibidores de la absorción de colesterol IR: insuficiencia renal LP: liberación prolongada ND: no disponible QT: intervalo QT R: rabdomiólisis SAB: secuestradores de ácidos biliares TG: triglicéridos

mias, ventriculares y supraventriculares, miopatía, maculopatía quística, trastornos metabólicos (hiperuricemia (5-10%), hiperglucemia o tolerancia anormal de la glucosa (5-10%) y menos frecuente la pérdida de peso (hasta un 5%).

La formulación de liberación prolongada ha demostrado ser mejor tolerada con una frecuencia significativamente menor de eventos adversos, por lo cual es la recomendada en la actualidad.

Derivados del ácido fíbrico

La estructura del ácido fenoxy-isobutírico es común para todos estos fármacos que llevan el nombre genérico de fibratos. Sus principales efectos sobre el perfil lipídico son la reducción importante de los triglicéridos, con moderada disminución del colesterol total, incremento del HDL-C entre 5 a 20% y menor efecto sobre el LDL-C⁽¹⁹⁾.

Es por ello que su indicación primaria es para pacientes con triglicéridos elevados y/o HDL-C bajo.

Mecanismo de acción

La farmacocinética de los fibratos es muy similar entre ellos, con buena biodisponibilidad ya que más del 90% es absorbido, en las primeras 4 horas. La vida media, para gemfibrozil y bezafibrato es de 1,5 a 2 horas, y hasta 25 horas para el clofibrato y el fenofibrato⁽¹⁹⁾. Del 60 al 90% de su dosis es excretada por la orina, y por ello en los pacientes con insuficiencia renal es necesario reducir la

dosis, ya que se produce un incremento de la vida media hasta siete veces mayor al normal.

Todos los fibratos comparten el mismo mecanismo de acción: a nivel nuclear primordialmente en células como los adipocitos, los hepatocitos y macrófagos y eventualmente en células endoteliales y musculares lisas⁽²⁰⁾. El blanco exacto de su acción son los receptores activados de peroxisomas (PPARs), actuando como agonistas de los PPARalfa. Como resultado se produce una disminución de la síntesis de triglicéridos y VLDL, debido a una reducción del flujo de ácidos grasos libres desde el adipocito y una activación del transporte reverso del colesterol, esto lo hacen induciendo la síntesis de la apoproteína apo A-I y en consecuencia de las HDL-C. Otro mecanismo implicado es el aumento de actividad del sistema del receptor ABC-A1⁽²¹⁾.

Gracias a su acción como agonistas de los PPARs alfa, los fibratos poseen actividad antiinflamatoria, y son capaces de reducir el factor nuclear kapa-B (NFκB), el factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas proinflamatorias⁽²²⁾.

Usos clínicos (2,3,20)

- Fundamentalmente en los pacientes con hipertrigliceridemia, asociado a un plan dietético hipocalórico, y actividad física sostenida.
- En pacientes con hipertrigliceridemia asociada a un evento coronario agudo se puede

indicar un fibrato, como medida de prevención secundaria.

La combinación con estatinas está indicada en pacientes, en los cuales, luego del uso óptimo de estatinas, habiendo alcanzado la meta de LDL-C, el paciente mantenga niveles de TG ≥200mg/dL y de HDL-C ≤34mg/dL. Esta combinación implica un mayor riesgo de miopatía y hepatopatía⁽²³⁾, y debe utilizarse exclusivamente fenofibrato, ciprofibrato o bezafibrato, pero nunca gemfibrozil y una estatina hidrosoluble (rosuvastatina o pravastatina). Esta combinación no garantiza una seguridad total(23), por lo que es imprescindible seguir estrechamente las enzimas musculares y hepáticas o cualquier síntoma muscular sugestivo de miopatía.

Efectos adversos(19,20,22)

- Gastrointestinales: Naúseas, flatulencia, diarrea y dolor abdominal.
- En piel: eritema, urticaria, caída del cabello y sudoración.
- Mialgias con elevación de la CPK y ALT.
- Riesgo aumentado de formación de cálculos biliares. La AST y la ALT pueden incrementarse (1-2%)
- Las arritmias ventriculares y auriculares son raras, y más bien relacionadas con el clofibrato.
- Rara vez, plaquetopenia y descenso del fibrinógeno, anemia y leucopenia.
- Otros: cefalea, insomnio, fatiga, mareos e impotencia.
- Potencian el efecto anticoagulante de la warfarina (reducir dosis y control estricto).
- El uso combinado de gemfibrozil con estatinas, especialmente las liposolubles, puede incrementar la incidencia de miositis y rabdomiolisis y por tanto no debe ser utilizada.

Inhibidores de la HMG CoA reductasa (Estatinas)

Estos fármacos se han consolidado como los más importantes en el manejo de los pacientes con dislipidemias y el riesgo cardiovascular asociado, gracias a su seguridad y efectividad demostradas en numerosos estudios clínicos controlados.

Por su potencia en la disminución del colesterol total y LDL-C de una forma segura, por los efectos antiinflamatorios y antiaterotrombóticos, y por ser las primeras drogas que demostraron en forma consistente una disminución de eventos clínicos en todos los escenarios de riesgo cardiovascular^(2,3).

Todas las estatinas, comparten un mecanismo de acción común: la inhibición de la enzima HMG CoA reductasa, y en consecuencia disminuyen la síntesis del colesterol y de otros compuestos intermedios como el mevalonato y los compuestos farnesilados; la sumatoria del efecto global de estas acciones bioquímicas resulta beneficioso en sus acciones farmacológicas y clínicas⁽²⁴⁾.

Mecanismo de acción

La inhibición de la HMG CoA reductasa produce dos efectos bioquímicos fundamentales^(25,26):

- 1. Reducción de la síntesis de colesterol en el hepatocito y como consecuencia se induce una mayor expresión del receptor de LDL-C en la membrana. Dicho receptor interactúa con todas las partículas de lipoproteínas que contengan Apo B100 (LDL, IDL, VLDL), todas ellas proaterogénicas, removiéndolas del plasma, lo que se traduce en un descenso de sus concentraciones.
- 2. Disminución de los compuestos intermedios en la cadena de síntesis del colesterol fundamentalmente mevalonato y compuestos farnesilados.

El uso de estos fármacos junto a investigaciones experimentales y clínicas ha puesto en evidencia beneficios más allá de su acción hipolipemiante y conocidos como propiedades o acciones pleiotrópicas de las estatinas, resumidas a continuación⁽²⁷⁻²⁹⁾:

- Protección endotelial y reversión de la disfunción del endotelio, por acciones diversas como favorecer una mayor biodisponibilidad de óxido nítrico.
- Efecto antiinflamatorio demostrado por su capacidad de reducir la PCR.
- Antiproliferativa.
- Antioxidante.

 Efecto sobre parámetros de la coagulación al reducir la agregación plaquetaria y la concentración del inhibidor-1 del plasminógeno (PAI-1) y favorecer la fibrinolisis.

En la **tabla 5.6** se reseñan los parámetros farmacodinámicos de las estatinas disponibles en el mercado venezolano.

En cuanto al metabolismo se debe destacar que las estatinas liposolubles, utilizan la vía enzimática del CYP450, principalmente la isoenzima 3A4 y pueden competir, con más de 70 tipos de drogas diferentes, como la ciclosporina, el acetaminofen; antibióticos (macrólidos), antimicóticos, anticoagulantes, antiarrítmicos, antihipertensivos, psicofármacos, antialérgicos y otros de uso en gastroenterología⁽³⁰⁾.

El empleo de cualquiera de estos medicamentos que compiten por el CYP450 y una estatina liposoluble es capaz de incrementar los efectos adversos, lo que obliga a seguir muy de cerca las enzimas musculares y hepáticas así como los síntomas de miopatía, específicamente en los pacientes en los cuales se utilize conjuntamente estatinas con estas drogas^(23,31).

Capacidad hipolipemiante de las estatinas

Si bien como clase terapéutica comparten pro-

piedades similares, la diferencia en la potencia de reducir el LDL-C es variable en cada una de ellas, lo cual es un factor importante en la toma de decisión cuando se requiere un pronto descenso del LDL-C. En tal sentido, en la **tabla 5.7** se resume la capacidad liporreductora de estos fármacos según la dosis establecida en las pautas ACC/AHA³.

Tabla 5.7. Terapia con estatinas de intensidad alta, moderada y baja (según los ECA revisados por el Panel de Expertos del ACC/AHA)⁽³⁾

Intensidad alta	Intensidad moderada	Intensidad baja
Dosis diaria reduce, en promedio, el LDL-C en cerca >50%	Dosis diaria reduce en promedio, el LDL-C en cerca de 30% a <50%	Dosis diaria reduce, en promedio, el LDL-C en <30%
Atorvastatina (40+) - 80mg Rosuvastatina a 20 <i>(40)</i> mg	Atorvastatina 10 (20) mg Rosuvastatina (5) 10 mg Simvastatina a 20-40 mg Pravastatina 40 (80) mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg bid Pivastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina a 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg

En negritas se distinguen las estatinas específicas y dosis que fueron evaluadas en ECA e incluidas en el CTT.

En cursiva están asentadas las estatinas y dosis aprobadas por la FDA pero no evaluadas en ECA.

ECA: Estudios clínicos aleatorios CTT: Cholesterol Treatment Trialist.

Modificado de Stone N J et al.

Circulation, published online Novembre 12, 2013.

Tabla 5.6. Parámetros farmacodinámicos de las estatinas disponibles en Venezuela							
Parámetros	Rosuvastatina	Atorvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	
Absorción (%)	Rápida	Rápida	98	30	35	60-85	
Biodisponibilidad (%)	~ 20	14	24	<5	17	<5	
Vida media (horas)	~ 20	~ 14	<3	03-abr	1,8	3	
Excreción							
% heces	90	>98	~ 90	83	70	60	
% orina	10	< 2	<6	10	~ 20	13	
Metabolitos activos	No	Si	No	Si	No 1 menos activo	Si	
Unión a proteínas	~ 90	>98	98	>95	~ 50	~ 95	
Efecto sobre CYP 450	Mínimo 2C9/19	3A4	2C9, 2C8	3A4	Sulfatación	3A4	
Lipo/hidrofílica	Hidrofílica	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílico	
Potencia (CI50) sobre HMG CoA reductasa	5,4	8,2	27,6	42	44,1	11,2	

Usos clínicos sustentados en la evidencia

- a. Prevención primaria, en pacientes:
- Con hipercolesterolemia: WOSCOPS⁽³²⁾.
- Diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular: CARDS⁽³³⁾.
- Hipertensos con tres o más factores de riesgo⁽³⁴⁾ y cifras de colesterol inferiores a 250 mg/dL: ASCOT-LLA⁽³⁵⁾.
- En población con cifras promedios de colesterol: AFCAPS/TexCAPS⁽³⁶⁾, JUPI-TER⁽³⁷⁾.
- b. Prevención secundaria, en pacientes:
- Con síndromes coronarios agudos: MIRACL⁽³⁸⁾, FLORIDA⁽³⁹⁾, PROVE IT⁽⁴⁰⁾, A to Z⁽⁴¹⁾.
- Con antecedentes de enfermedad arterial coronaria, independientemente del nivel de colesterol: 4S⁽⁴²⁾, CARE⁽⁴³⁾, LIPID⁽⁴⁴⁾, HPS⁽⁴⁵⁾, GREACE⁽⁴⁶⁾, TNT⁽⁴⁷⁾.
- Diabéticos con antecedentes de enfermedad aterosclerótica (EAC, EAP o ictus): HPS⁽⁴⁸⁾.
- En ancianos: PROSPER⁽⁴⁹⁾.
- Con antecedentes de enfermedad vásculocerebral y sin enfermedad arterial coronaria: SPARCL⁽⁵⁰⁾.

Efectos adversos

- Las naúseas y cefaleas, son más comunes que las mialgias con o sin elevación enzimática^(23,51).
- En un pequeño porcentaje de pacientes se observan elevaciones leves y sin importancia clínica de enzimas musculares y hepáticas (CPK hasta 5%, ALT y AST menos de un 5%). Estos incrementos son transitorios y descienden bien con el tiempo del tratamiento o al suspender la estatina (52).
- El efecto adverso más temible de las estatinas es la rabdomiolisis. La incidencia reportada es de 0,02% para dosis bajas y de 2 % para dosis alta⁽⁵³⁾.
- En los pocos casos en que se necesite combinar una estatina con un fibrato, debe preferirse una de tipo hidrosoluble y un fibrato distinto al gemfibrozil⁽²³⁾.
- Un efecto adverso raro, pero que igualmente se presenta con la mayoría de las estatinas es la proteinuria. Reportes del

Comité de Vigilancia de la FDA⁽⁵⁴⁾ señalan una frecuencia menor al 0,6 % con atorvastatina, < de 0,8% con simvastatina y < de 0,7% con rosuvastatina a las dosis aprobadas en Venezuela (atorvastatina 10-80mg, simvastatina 10-80 mg, rosuvastatina 10-40 mg). No hay una explicación convincente de su causa, afortunadamente es transitoria y no tiene implicaciones clínicas. Paradójicamente, algunas estatinas han demostrado un efecto nefroprotector (reducción en la albuminuria e incremento en la depuración de creatinina) en diversos estudios clínicos^(55,56).

Inhibidores de la absorción intestinal del colesterol

El colesterol es absorbido en el enterocito para pasar desde la luz intestinal a la sangre. Este proceso de absorción se hace mediante la acción de un receptor específico de esteroles, tanto animales como vegetales, recientemente identificado como la proteína Niemann-Pick Like C1⁽⁵⁷⁾. Este complejo proteico se encuentra en el borde en cepillo de la membrana del enterocito e interactúa exclusivamente con el colesterol o sitosterol libres en la luz intestinal. Los ácidos grasos, las vitaminas liposolubles y los monogliceroles penetran por difusión simple.

Mecanismo de acción

Los inhibidores de la absorción del colesterol (IAC) están representados, hasta el momento, por la ezetimiba. Este fármaco interactúa específicamente con el receptor del colesterol antes mencionado, inhibiendo selectivamente su absorción, sin afectar la entrada de otras moléculas grasas como las vitaminas liposolubles y los ácidos grasos esenciales⁽⁵⁸⁾. La disminución del aporte del colesterol al hígado produce, en forma indirecta, una inducción en la expresión del receptor del LDL-C, siendo este último mecanismo el responsable de la disminución de lipoproteínas ricas en triglicéridos como las VLDL y las IDL, con lo cual también se reducen los niveles de los triglicéridos en la sangre⁽⁵⁹⁾.

Este medicamento no se absorbe y tiene una circulación enterohepática de 24 horas, permitiendo

una administración eficaz con una dosis única diaria y con muy baja incidencia de efectos indeseables.

La dosis recomendada es de 10 mg que es con la que se alcanza el máximo efecto sobre el perfil lipídico. Las modificaciones de los lípidos en la sangre, cuando se usa monoterapia son modestos: reducción del 18% en el LDL-C y del 8% en los triglicéridos con elevación del 2% en el HDL-C⁽⁶⁰⁾.

Usos clínicos

- Como monoterapia en los pacientes con dislipidemia leve y con riesgo global bajo.
- Su mayor utilidad es en el uso combinado con estatinas, incrementando el efecto liporreductor de estos fármacos sin aumentar el riesgo de toxicidad relacionado con las dosis mayores⁽⁶¹⁾, aún en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota⁽⁶²⁾.

Efectos adversos(2,3)

Una de las ventajas principales de este fármaco es su excelente tolerancia y en cuanto al perfil de eventos adversos se ha etiquetado como similar a la observada con el placebo. Sin embargo, se ha descrito que la elevación de las enzimas hepáticas es un poco mayor cuando se asocia ezetimiba a una estatina. Aunque muy raros, también se han reportado casos aislados de miopatía.

Ácidos grasos poliinsaturados

Los estudios clínicos controlados y los del tipo caso-control han mostrado, sin lugar a dudas, que la ingesta continua de ácidos grasos omega-3 (bien por la dieta o por suplemento) está asociada a una reducción importante en el riesgo de eventos vasculares. La magnitud y consistencia de la evidencia sentaron las bases para las recomendaciones de la American Heart Association para un mayor consumo de pescado⁽⁶³⁾. Los ácidos grasos omega-3 son particularmente efectivos en la reducción de la hipertrigliceridemia en ayunas y, postprandial por vía de la disminución de la producción hepática de la apolipoproteína B contenida en las partículas de VLDL⁽⁶⁴⁾ y por favorecer la depuración de los quilomicrones al incrementar la actividad de la lipasa lipoproteica⁽⁶⁵⁾.

Dosis e indicaciones

La dosis recomendada es de 1 a 2 gramos diarios como suplemento farmacéutico, asociada o no con fibratos y/o estatinas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia^(2,3,64).

No hay ninguna demostración de efecto liporreductor ni beneficioso en términos de la reducción de eventos cardiovasculares con el uso de ácidos grasos omega 6 y omega 9 por lo que no se justifica su uso ni siquiera asociados con ácidos grasos omega 3.

Duración del tratamiento hipolipemiante

Es un hecho cierto que al interrumpir la terapia hipolipemiante con cualquier fármaco en pocas semanas o meses las metas logradas se pierden, e inclusive se ha descrito un efecto rebote de eventos cardiovasculares cuando se ha suspendido el tratamiento⁽⁶⁶⁾.

Los análisis estadísticos y los estudios clínicos controlados sugieren que mantener los niveles de colesterol bajos por períodos más prolongados que el de la duración de los estudios clínicos, se traduce en una mayor reducción de riesgo⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. De hecho la continuación del seguimiento luego de haber concluido el estudio clínico en el caso del HPS68 (11 años) y del ASCOT-LLA⁽⁶⁹⁾ (8 años) reveló una menor mortalidad aún en el largo plazo en los asignados al tratamiento con estatinas.

En consecuencia, el tratamiento con estatinas es por tiempo indefinido.

A tal efecto es indispensable que tanto el médico como el paciente compartan responsabilidades con el fin de mantener la adherencia al tratamiento en forma permanente y en tal sentido, se sugiere:

- Mejorar la educación de los pacientes, mediante una vigilancia periódica de los niveles lipídicos, tomando en cuenta que la modificación de las cifras de lipoproteínas aterogénicas debe ir aunada a.
- Mantener cambios dietéticos y de estilo de vida.
- Informar al paciente de la mejoría de su perfil de riesgo para mantenerlo involucrado en el cumplimiento.

Es clave para el éxito de la reducción del riesgo CV recordar que el tratamiento hipolipemiante, una vez iniciado, ha de mantenerse de por vida a menos que surjan efectos adversos intolerables.

Adherencia y persistencia al tratamiento hipolipemiante

El cumplimiento irregular y la interrupción del tratamiento se han convertido en serios problemas en el manejo de las enfermedades crónicas. En relación a las enfermedades cardiovasculares, la Organización Mundial de la Salud describe la falta de adherencia como la causa única más importante de la hipertensión arterial (HTA) tratada pero no controlada, estimándose en los EE.UU. que la tasa de adherencia al tratamiento antihipertensivo apenas sobrepasa el 60% y una cifra similar, referente a la terapia hipolipemiante, fue obtenida por Cramer y colaboradores en el meta análisis publicado en el año 2008^(70,71).

Law y colaboradores⁽⁶⁷⁾ cuantificaron el beneficio de la disminución del LDL-C con el uso de estatinas en 58 estudios controlados, concluyendo que el descenso de 38,5 mg/dL reducía el riesgo de eventos coronarios en 11% en el primer año de tratamiento, 24% en el segundo año, 33% entre los tres a cinco años y del 36% en los años posteriores (p<0,001) o sea, que mientras más tiempo bajo tratamiento, la protección es mayor.

Naderi y colaboradores(72) en su metanálisis sobre la adherencia al tratamiento, tanto en prevención primaria como secundaria, y sus resultados en más de 376.000 participantes en 20 estudios clínicos, mostraron que la adherencia global fue del 57% (IC 95% 50 a 64) después de una mediana de 24 meses con una diferencia estadísticamente significativa entre prevención primaria (n=275.000) y secundaria (n=101.000). De acuerdo a estos hallazgos, los investigadores estimaron que cerca de 130.000 pacientes fallecen cada año en EE.UU. debido a la falta de adherencia al tratamiento. Estos estimados no son más que indicativos de las consecuencias de la no adherencia sobre la mortalidad por EAC sin tomar en cuenta las muertes anuales por ictus o los eventos cardiovasculares no fatales. Aún si tales estimados fueran la mitad de la cifra calculada, el costo de la no adherencia es altísimo.

Dos aspectos importantes derivados de este análisis fueron:

- 1. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con una historia de infarto del miocardio y cerca de la mitad sin antecedentes no se adhiere efectivamente a la terapia cardiovascular preventiva.
- 2. La no adherencia no está influida mayormente por la clase de droga prescrita.

En otro estudio de corte similar⁽⁷³⁾, referido exclusivamente al uso de atorvastatina, hecho en 94.287 usuarios (79.010 en prevención primaria y 15.277 en prevención secundaria), cerca de la mitad de ellos suspendió el tratamiento al cabo de un año y durante el seguimiento los eventos cardiovasculares se presentaron en 2% del grupo de prevención primaria y 9% de prevención secundaria, resultando en un 18% de menos riesgo de desenlaces en los pacientes con mejor adherencia entre los de prevención primaria y del 26% en los de prevención secundaria.

Shalev y colaboradores⁽⁷⁴⁾ en un estudio de cohorte demostró que la disminución de la mortalidad era superior cuando la adherencia pasaba del 80% al cabo de uno o cinco años; mientras que en la medida que fuera menor, ocurría un menoscabo en la reducción de la mortalidad.

En resumen, el incumplimiento terapéutico a largo plazo es uno de los problemas más importantes con el que se enfrenta el médico en el manejo de las enfermedades crónicas en la práctica clínica diaria, ya que resulta en una menor eficiencia sanitaria, en una falta de consecución de objetivos de tratamiento y en un aumento de los costos asociados.

Las guías vigentes insisten en la trascendencia de la adherencia y persistencia en la terapia hipolipemiante como pilar fundamental en las estrategias de reducir la morbilidad y mortalidad por eventos vasculares, razón por la cual el médico debe insistir en educar y convencer al paciente en la prosecución de la terapia establecida,

señalando que "su problema no está curado, sino más bien controlado".

Referencias

- International Lipid Information Bureau (ILIB-Venezuela). II Consenso Nacional para el manejo del paciente con dislipidemias. Caracas 2005.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, 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;32:1769-818.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013 Nov 12.
- 4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C et al. European Guidelines on 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012;33:1635-701.
- Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:2-5.
- Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. Ann Intern Med 2006;145:520 –530.
- Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4:337–345.
- 8. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non–High-Density Lipoprotein Cholesterol Versus Apolipoprotein B in Cardiovascular Risk Stratification: Do the Math. J Am Coll Cardiol 2011;58:457–63.
- Dujovne CA, Williams CD, Ito MK. What combination therapy with a statin, if any, would you recommend? Curr Atheroscler Rep 2011:13:12-22.
- Sharma M. Combination therapy for dyslipidemia. Curr Opin Cardiol 2011;26:420–423.
- Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins. Vasc Health Risk Manag 2008;4:267-78.
- 12. Ast M, Frishman WH. Bile acid sequestrants. J Clin Pharmacol 1990;30:99-106.
- Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic. McGrawHill, 9th Ed, 1996.
- Jacobson TA, Armani A, McKenney JM, Guyton JR. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. Am J Cardiol 2007;99(6A):47C-55C.
- Kamanna VS, Kashyap M. Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism. Curr Atheroscl Rep 2000;2:36-46.
- Meyers CD, Kammanna VS, Kashyap M. Niacin therapy in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2004;15:659-65.
- Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, Intenzo C, Carey CM, Reese D, Walker K. Effects of extended-release niacin on lipoprotein

- subclass distribution. Am J Cardiol2003;91:1432-36.
- Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, Guyton JR, Kwiterovich PO et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dislipidemia. Am J Cardiol 2002;89:672-78.
- 19. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). Clin Pharmacokinet 1998;34:155-62.
- Remick J, Weintraub H, Setton R, Offenbacher J, Fisher E, Schwartzbard A. Fibrates therapy: an update. Cardiol Rev 2008:16:129-41.
- Toth PP, Davidson MH. Therapeutic interventions targeted at the augmentation of reverse cholesterol transport. Curr Opin Cardiol 2004;19:374-79.
- Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. Atherosclerosis 2003:171:1-13.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Advisory on the Use and Safety of Statins. J Am Coll Cardiol 2002; 40:567-572.
- 24. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). Eur J Clin Pharmacol 2001;57:357-64.
- Istvan ES. Structural mechanism for statin inhibition of 3hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Am Heart J 2002;144(6 Suppl):S27-32.
- Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. J Clin Invest 2002;110(3):285-88.
- Bellosta S, Canavesi M, Comparato I, Paoletti R. Efectos pleiotrópicos de las estatinas en Aterosclerosis al día IV, Iván Soltero Ed, Caracas 2000, pp 289-303.
- Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives -. Circ J 2010;74:818-26.
- Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG CoA reductase inhibitors. Int J Gen Med 2011;4:261-71.
- 30. Hu M, Cheung BMY, Tomlinson B. Safety of Statins: An Update. Ther Adv in Drug Safe 2012;3:133-144.
- Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. Expert Opin Drug Saf 2012;11:933-46.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al for the West of Scotland Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995;333:1301-307.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
- Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. Arch Intern Med 2010;170:1024-1031
- 35. Server PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G et al for the ASCOT investigators. 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.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S et al for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary Prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. JAMA. 1998;279:1615–22.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195–207.
- 38. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary

- Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001;285:1711-18.
- Liem AH, van Boven AJ, Veeger N, et al: Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. Eur Heart J 2002; 23: 1931-17.
- 40. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rade DJ, Rouleau JL et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- deLemos J, Blazing M, Wiviott S, et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial. JAMA 2004; 292: 1307-16.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383-89.
- 43. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335: 1001-1009.
- 44. The Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349–57.
- 45. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
- 46. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002;18:220-28.
- 47. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al for the Treating to New Target (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
- 48. 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.
- 49. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM et al for the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet 2002;360:1623-1630.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA 2003;289:1681-90.
- 52. Bays H. Statin Safety: An Overview and Assessment of the Data—2005. Am J Cardiol 2006;97[suppl]:6C-26C.
- Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Scheeh SD et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolisis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA 2004;292:2585-90.
- FDA. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Junio 11, 2003.
- 55. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disea-

- se. A subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) study.J ClinPathol 2004;57:728-34.
- Baigent C, Landray M, Warren M. Statin therapy in kidney disease populations: potential benefits beyond lipid lowering and the need for clinical trials. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13:601–605.
- Altmann SW, Davis HR, Zhu L-J, Yao X, Hoos LM et al. Niemann-Pick like C1 Protein is critical for cholesterol absorption. Science 2004;303: 1201-204.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation 2002:106:1943-48.
- Manhas A, Farmer JA. Hypolipidemic therapy and cholesterol absorption. Curr Atheroscler Rep 2004;6:89-93.
- Darkes MJM, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. Am J Cardiovasc Drugs 2003;3:67-76.
- 61. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe addon to statin for effectiveness (EASE) trial. Mayo Clin Proc 2005;80:587-95.
- 62. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Ezetimibe Study Group. Circulation 2002;105:2469-75.
- Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ for the Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:e20-e31.
- 64. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6:391-409.
- Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. J Lipid Res 2003;44:455-463
- Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. Stroke 2007;38:2652-57.
- 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.
- 68. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. Lancet 2011;378:2013-20.
- 69. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. Eur Heart J 2011;32:2525-32.
- 70. Sabate E (ed.). World Health Organization, Adherence to Longterm Therapies: Evidence for Action, Geneva: 2003.
- Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. Int J Clin Pract 2008;62:76–87.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med 2012;125:882-87.e1.
- Rublee DA, Chen SY, Mardekian J, Wu N, Rao P, Boulanger L. Evaluation of cardiovascular morbidity associated with adherence to atorvastatin therapy. Am J Ther 2012;19:24-32.
- Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2009;169:260-68.

Capítulo 6 Estatinas en situaciones especiales

Introducción

Las estatinas ocupan un lugar fundamental en el tratamiento hipolipemiante, su principal acción se cumple a través de la reducción de los niveles de colesterol y de LDL, pero tienen otras acciones a las que genéricamente de han denominado como pleiotrópicas, entre las cuales destacan: la mejoría de la función endotelial, aumento de la expresión de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), inhibición de las vías oxidativas y reducción de factores inflamatorios y protrombóticos. Dichos efectos son producto de su capacidad para bloquear la síntesis de importantes intermediarios en la vía metabólica de síntesis de colestrol llamados isoprenoides, que sirven como anclas lipídicas para varias moléculas de señalización intracelular.

Más allá de estas acciones, con el uso tradicional de las estatinas se han encontrado efectos biológicos sobre otras áreas como lo son acciones sobre el sistema nervioso central, en hueso, en riñón, en enfermedades malignas, en pacientes con enfermedad por VIH y en tratamiento antirretroviral encontrándose efectos favorables, por lo que la expansión de indicaciones y usos luce con un futuro prometedor.

A través de la experiencia adquirida con el uso clínico extenso de las estatinas en el área vascular y las investigaciones experimentales se encontró que también existen otros efectos adicionales de estos medicamentos en situaciones fisiopatológicas diferentes al efecto hipolipemiante por disminución de la síntesis del colesterol y de los efectos pleiotrópicos, lo cual será discutido a continuación en los tópicos relacionados a:

- 6.1. Síndromes coronarios agudos
- 6.2. Intervención coronaria percutánea
- 6.3. Cirugía de revascularización miocárdica quirúrgica
 - 6.4. Pacientes valvulares
 - 6.5. Insuficiencia cardíaca
 - 6.6. Enfermedad arterial periférica
 - 6.8. En la enfermedad vascular cerebral

6.1. Estatinas en síndromes coronarios agudos (SCA)

Introducción

Los SCA son los eventos coronarios mejor estudiados con respecto a la terapia hipolipemiante, específicamente con estatinas. Esta sección se dedica al análisis de los estudios clínicos aleatorizados que han administrado estas drogas en fase aguda, basados en los efectos casi inmedaitos de estabilización de la placa y corrección de la disfunción endotelial⁽¹⁾ con el objetivo de reducir la morbimortalidd temprana luego de un SCA.

Se analizará la cuantificación del beneficio de administrar las drogas tempranamente en el curso clínico de la enfermedad, su impacto en el pronóstico a corto y mediano plazo, cual(es) droga(s), a que dosis y por cuánto tiempo.

En esencia, basado en los protocolos de los estudios clínicos, la mayoría de los expertos recomienda que el inicio de estos medicamentos debiera hacerse durante la hospitalización en la unidad coronaria, o dentro de los primeros 10 días del evento agudo⁽²⁻⁶⁾.

Evidencias

Existen pequeños estudios clínicos que han mostrado que las estatinas iniciadas entre los días 2 y 10 después de un infarto del miocardio (IM) o angina inestable (AI), son bien toleradas y asociadas con disminución del colesterol y mejoría de la disfunción endotelial(13-15). Además de estos pequeños estudios también existen análisis retrospectivos de varias bases de datos que sugieren que las estatinas administradas en los SCA aportan un beneficio sobre la incidencia de eventos vasculares mayores, entre los pacientes que usaron estatinas y entre los que no. Se han hecho análisis de los pacientes que participaron en los estudios GUSTO IIb y PUR-SUIT⁽¹⁶⁾, y de los registros sueco⁽¹⁷⁾ y GRACE⁽¹⁸⁾, y en todos se ha demostrado el efecto en disminución de mortalidad y eventos mayores con el uso de estatinas en la fase hospitalaria de los SCA.

Los estudios clínicos controlados son considerados como la evidencia más firme y con menos sesgo, por lo que son establecidos como el "estándar

de oro" en la toma de decisiones médicas. En la **tabla 6.1** se muestran los estudios clínicos que utilizan el comienzo temprano de estatinas después de un evento coronario y que se describen brevemente a continuación.

Tabla 6.1. Estudios clínicos con inicio temprano de estatinas en SCA

Estudio	Estatina	Comparador	Pacientes
FLORIDA	Fluvastatina 80 mg Atorvastatina 80 mg	Placebo	IM con/sin elevación ST
MIRACL	Pravastatina 20-40 mg	Placebo	SCA sin elevación del ST
PACT	Cerivastatina 0,4 mg	Placebo	IM con/sin elevación del ST
PRINCESS	Simvastatina 40 mg	Placebo	SCA sin elevación del ST
A to Z	Atorvastatina 80mg	Placebo	SCA con/sin elevación ST
PROVE IT		Pravastatina 40 mg	SCA con/sin elevación del ST

Estudio FLORIDA(19)

Diseñado para estudiar el efecto de la fluvastatina 80 mg/día, sobre la isquemia evaluada por monitoreo Holter y sobre los eventos adversos mayores en pacientes con infarto del miocardio. La fluvastatina o placebo fueron administrados durante la admisión del IM y mantenida durante 12 meses. La muestra estuvo constituida por 540 pacientes, con edad promedio de 61 ± 11 años. No se encontraron diferencias en la isquemia evaluada por Holter entre ambos grupos. Los autores concluyen que la fluvastatina no tiene efecto beneficioso sobre la isquemia post-IM después de 6 semanas o 12 meses. Tampoco demostró diferencias al compararse con placebo con respecto a los eventos vasculares mayores.

Estudio MIRACL(20)

El objetivo fue determinar el efecto de atorvastatina 80 mg/día, administrada de 24-96 horas del inicio del SCA sin elevación del ST (angina inestable, IM sin onda Q), sobre la incidencia del punto primario combinado de muerte y eventos isquémicos no fatales. Este es uno de los estudios de más corta duración realizados en enfermedad coronaria ya que el seguimiento fue de 16 semanas.

La muestra estuvo constituida por 3086 pacientes, con promedio de edad de 65±12 años, que tuvieron un SCA sin elevación de ST a los cuales se

les asignó atorvastatina 80 mg/día o placebo. El punto final primario ocurrió en 228 pacientes (14,8%) en el grupo atorvastatina vs 269 (17,4%) en el grupo placebo (RRR=16%, P=0,048). El punto individual donde se observó la mayor reducción de riesgo en la isquemia recurrente que ameritó rehospitalización (6,2% vs 8,4%; RRR=26% P=0,02). Se encontró también disminución significativa en el ictus entre el grupo atorvastatina y el placebo (12 vs 24 eventos; P=0,045). La media de disminución de LDL con atorvastatina fue de 124 mg/dL a 72 mg/dL. Los autores concluyeron que la atorvastatina a dosis de 80 mg/día, iniciada en menos de 96 horas del SCA, disminuye los eventos isquémicos recurrentes en la primeras 16 semanas, principalmente la isquemia recurrente y re-hospitalización.

Estudio PACT (the Pravastatin in Acute Coronary Treatment Trial)⁽²¹⁾

El objetivo fue evaluar los efectos de la pravastatina iniciada dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas en pacientes con angina inestable, infarto sin elevación del ST o IM con elevación del ST. El punto final primario del estudio fue la combinación de muerte, re-IM, o readmisión por angina inestable en un seguimiento de 30 días.

Se asignaron a pravastatina 1710 pacientes y 1698 a placebo. El punto primario ocurrió en 199 pacientes con pravastatina (11,6%) y en 211 (12,4%) en el placebo (P=NS). Los autores concluyen que la administración de pravastatina 20-40 mg puede ser administrada de manera segura en los pacientes durante las primeras 24 horas del inicio del SCA, pero sin evidenciar mejoría en el pronóstico a los 30 días al compararse con placebo.

Estudio PRINCESS (The PRevention of Ischemic EveNts by Early Treatment of CerivaStatin Study)⁽²²⁾

Este estudio fue detenido prematuramente cuando cerivastatina fue retirada en el año 2001 y su objetivo era evaluar el efecto de la estatina a dosis de 0,4-0,8 mg en un seguimiento de 15 meses. Los primeros 3 meses, la comparación fue con placebo y luego los dos brazos del estudio recibieron cerivastatina. El punto final primario compuesto consistía de muerte cardiovascular, IM,

ictus no fatal, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca. Solo se obtuvo un seguimiento de 4,5 meses. Se asignaron 1793 pacientes a cerivastatina/cerivastatina y 1807 placebo/cerivastatina. No se encontraron diferencias en la incidencia del primer evento vascular mayor (p=0,37) entre los grupos. Las limitaciones evidentes del estudio no permitieron obtener obtener una verdadera "conclusión" acerca de sus resultados.

Estudio A to Z (fase Z)(23)

Estudio aleatorizado, multicéntrico, dobleciego, controlado con placebo (primeros 4 meses) de simvastatina administrada tempranamente en SCA. En este estudio se quiso comparar la incidencia del punto combinado de muerte cardiovascular, IM no fatal, readmisión por SCA e ictus. El grupo "intensivo" (n=2.265) recibió 40 mg de simvastatina el primer mes luego del SCA y luego 80 mg hasta la finalización del estudio, y el otro grupo, "conservador" (n=2.232), recibió placebo por 4 meses seguido de 20 mg hasta la finalización. No se encontraron diferencias significativas en el número de eventos entre el grupo conservador y el grupo intensivo con simvastatina en un seguimiento de 24 meses. No se observó ninguna diferencia en los primeros 4 meses del estudio. Los autores concluyen que este estudio no obtuvo el objetivo final pre-especificado de reducción de eventos vasculares combinados en pacientes con SCA.

Estudio PROVE IT(24)

Estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble simulado, con diseño factorial 2 x 2 que comparó un régimen estándar de estatina (pravastatina 40 mg/día) vs un régimen intensivo con 80 mg/día de atorvastatina. El objetivo del estudio fue comparar el grado de disminución de LDL-C obtenido con terapia estándar (aproximadamente 100 mg/dL) usando pravastatina 40 mg/día, con el uso de atorvastatina 80 mg/día (reducción de LDL-C 70 mg/dL, aproximadamente), y su efecto en la mortalidad y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con SCA.

Se incluyeron en el estudio 4162 pacientes con SCA, los cuales fueron aleatorizados a pravastatina 40 mg/día vs atorvastatina 80 mg/día. El objeti-

vo final primario del estudio fue el compuesto por: mortalidad total, IM, angina inestable que requiriera hospitalización, revascularización e Ictus. Dentro de los resultados más resaltantes, luego de un seguimiento promedio de 24 meses, fueron: en el grupo pravastatina se redujo el LDL-C a 95 mg/dL, y en el grupo de alta dosis de atorvastatina se redujo a 62 mg/dl (p<0,001). La tasa de evento final primario en el grupo pravastatina fue de 26,3% comparado con 22,4% en el grupo atorvastatina, reflejando una disminución del riesgo relativo de 16% (p=0.005). Un dato adicional es que las curvas de eventos comenzaron a divergir a partir del primer mes del inicio de la terapia. Los autores concluyeron que entre los pacientes que han tenido un SCA, el régimen intensivo con estatina provee una mayor protección contra la muerte o eventos mayores frente a la dosis estándar. Estos hallazgos indican que los pacientes se benefician de manera temprana y continua de llevar las metas de LDL a niveles substancialmente más bajos que las metas actuales (para ese momento, 100 mg/dL).

Conclusiones

- Las estatinas deben considerarse en todos los pacientes en la etapa hospitalaria de los SCA.
- No se ha demostrado igual beneficio con todas, al igual que no poseen iguales perfiles de seguridad.
- 3) Atorvastatina 80 mg/día, parece ser el régimen probado que da mejores resultados, tanto a corto plazo (primeros 4 meses, MIRACL), como a mediano plazo (24 meses, PROVE IT).
- 4) El tiempo que se debe mantener las altas dosis o régimen intensivo es motivo de controversia. Utilizando la evidencia disponible y apegándonos a los ensayos clínicos su uso debe ser mínimo por 24 meses. A partir de ese se debe seguir utilizando la estatina y la dosis necesaria para mantener la meta de LDL <70 mg/dL²⁵.

6.2. Intervención coronaria percutánea (ICP)

Uno de los aspectos terapéuticos más apasionantes en el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) es la revascularización. En las últimas dos décadas hemos asistido

a avances sin precedentes en las posibilidades y en los resultados obtenidos con las diferentes estrategias de este procedimiento. Estos avances han condicionado un cambio en el enfoque y el manejo de los pacientes con EAC. La evaluación clínica adecuada sigue siendo fundamental en el proceso de toma de decisiones en estos pacientes, lo que permitirá ofrecerles los beneficios de la revascularización. La disminución de los lípidos con estatinas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC(26,27). Diferentes estudios de investigación clínica han demostrado que los beneficios en la reducción de la morbimortalidad en estos pacientes se obtienen precozmente, incluso mucho antes de alcanzar la meta terapéutica en los niveles de LDL colesterol; esto probablemente por sus efectos pleitrópicos ya descritos (20,24,28,29).

La intervención coronaria percutánea (ICP) a lo largo del tiempo ha demostrado ser una técnica con altos índices de éxito y con disminución progresiva de los eventos adversos mayores. A pesar de esto, la necrosis miocárdica periprocedimiento sigue siendo frecuente y relacionada con un peor pronóstico a largo plazo. La definición universal del infarto considera el infarto del miocardio relacionado con el ICP y lo define como Tipo 4a⁽³⁰⁾.

Estudios prospectivos y randomizados han puesto en evidencia el beneficio de la terapia con estatinas en disminuir el infarto del miocardio posterior a ICP. El estudio Armyda con atorvastatina 40 mg siete días previos al procedimiento en pacientes con angina estable⁽³¹⁾, el estudio Naples II donde se administró 80 mg de atorvastatina 24 horas antes de la ICP electiva en pacientes sin tratamiento previo con estatinas⁽³²⁾ y por último el estudio ROMA⁽³³⁾ donde se administró 40 mg de rosuvastatina, 24 horas previos a la ICP, demostraron una reducción significativa de los niveles de CK-MB y troponina T/I y por ende, la incidencia de infarto periprocedimiento, con reducción de la mortalidad a los 30 días.

Los pacientes en tratamiento crónico con estatinas, también se benefician de dosis adicionales antes de la revascularización, el estudio Armyda Recapture así lo demostró⁽³⁴⁾. En el contexto de los

SCA sin elevación del ST, el estudio Armyda SCA demostró que 80 mg de atorvastatina 12 horas previas a la ICP y una dosis adicional de 40 mg justo antes del procedimiento, reduce en un 88% los eventos cardiacos mayores (muerte, reinfarto y nuevas revascularizaciones)⁽³⁵⁾.

Recomendaciones

Las guías de práctica clínica actuales respaldan la administración de altas dosis de estatinas antes de la ICP para reducir el infarto del miocardio periprocedimiento, recomendación Clase IIa, nivel de evidencia B para las guías norteamericanas y Clase IIb, nivel de evidencia B para las guías europeas^(36,37).

Este consenso se une a estas pautas y recomienda administrar altas dosis de estatinas potentes, capaces de producir un rápido y efectivo bloqueo de la HMGCoA reductasa (Atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 20 mg) antes del procedimiento, esté o no el paciente tomando estatinas; posterior al procedimiento el paciente debe continuar recibiendo estatinas: Atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg, a menos que el procedimiento de revascularización se lleve a cabo en el contexto de un SCA, en cuyo caso se debe utilizar preferiblemente Atorvastatina 80 mg. La dosis de la estatina se debe ajustar para mantener la meta de LDL ≤70mg/dL.

6.3. Estatinas en revascularización miocárdica quirúrgica

Las estatinas han demostrado su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria y secundaria en multitud de poblaciones, incluidas las quirúrgicas^(38,39,40). Cada vez parece más claro que las estatinas tienen efectos pleiotrópicos independientes de sus efectos hipolipemiantes que podrían conllevar una reducción de los eventos adversos postquirúrgicos. Estos efectos incluirían la capacidad de mejorar la función endotelial, reducir la vasoconstricción, suprimir la respuesta inflamatoria y reducir la trombosis^(41,42,43).

Clark y colaboradores en el año 2006 demostraron que el uso prequirúrgico de estatinas estaba asociado de manera independiente con reducción de la mortalidad a los 30 días, de aproximadamente el 40% y un efecto similar, pero de menor magnitud

se observó en relación con la morbilidad compuesta (20%). Por lo tanto, este estudio proporciona fundamento para el desarrollo de un régimen con estatinas previa a la cirugía cardíaca⁽⁴⁴⁾. Así mismo Collard y colaboradores⁽⁴⁵⁾ en un estudio prospectivo, multicéntrico, publicado el mismo año, concluye que el tratamiento preoperatorio con estatinas está asociado a una disminución de la mortalidad después de la cirugía de revascularización coronaria, además, relaciona el aumento de la mortalidad intrahospitalaria con la suspensión del tratamiento con estos fármacos en el post operatorio.

Más recientemente en el año 2012, Chopra y colaboradores⁽⁴⁶⁾ publicaron un metaanálisis, de 50 estudios randomizados y controlados, con 2292 pacientes, confirmando, que el tratamiento con estatinas previos a la cirugía cardíaca, disminuye de manera significativa el riesgo de fibrilación auricular, infarto del miocardio y estancia hospitalaria.

La guía de cirugía de revascularización coronaria publicada en el año 2011 por la ACC/AHA recomienda que todos los pacientes que vayan a ser sometidos a un procedimiento de revascularización miocárdica quirúrgica debe recibir terapia con estatinas a menos que tengan contraindicaciones (clase I nivel de evidencia A)⁽⁴⁷⁾.

Este consenso complementa estas recomendaciones y establece sin excepción una meta de $LDL \leq 70 \text{mg/dL}$ para todo paciente sometido a cirugía, sustentado en que un paciente con EAC que amerite revascularización es en esencia un paciente de alto riesgo.

6.4. Estatinas y valvulopatías

La lesión valvular aórtica de origen degenerativo es la causa más común de estenosis aórtica (EA) en adultos mayores de 70 años y es el motivo más frecuente de sustitución de la válvula en estos pacientes; bien por vía quirúrgica o endovascular (TAVI por transcatheter aortic valve implantation). Se ha considerado que el proceso degenerativo que involucra a la válvula aórtica, engloba múltiples eventos: deposición de lípidos, estrés oxidativo, inflamación, fibrosis y calcificación. Todos estos procesos comunes en la ateroesclerosis, motivo por

el cual se ha estudiado el efecto de las estatinas en el desarrollo y progresión de esta patología (48,49,50) en consideración de sus efectos "pleiotrópicos". El efecto principal radica en su capacidad para estabilizar y detener la progresión de las placas de ateroma⁽⁵¹⁾. Este rol ateroprotector sería precisamente la base teórica para un posible efecto beneficioso de las estatinas sobre la EA. La EA calcificada degenerativa comparte factores de riesgo con la aterosclerosis (elevación en los niveles de colesterol LDL ,tabaquismo, diabetes e hipertensión arterial)(52), y se piensa que el proceso fisiopatológico que produce ambas patologías es similar(53); así, un cúmulo de LDL-C subendotelial aórtico reclutaría un infiltrado de linfocitos T y macrófagos que inducirían la transformación de los fibroblastos aórticos en miofibroblastos con fenotipo osteoblástico, capaces de formar hueso y nódulos de calcio(54). Este mecanismo también podría explicar la calcificación a nivel del anillo mitral que en muchas ocasiones acompaña a la estenosis aórtica calcificada(55). Sin embargo, pese al escenario teórico planteado, la evidencia científica disponible no ha logrado discernir si el tratamiento con estatinas es capaz de detener o al menos enlentecer la progresión de la estenosis aórtica calcificada.

En la última década, estudios en animales y algunos retrospectivos en seres humanos habían sugerido el beneficio de las estatinas en reducir la progresión de la EA^(56,57,58), sin embargo, los estudios prospectivos en humanos no han logrado comprobar esta hipótesis.

Estudios como el SALTIRE⁽⁵⁹⁾ con atorvastatina 80 mg una vez al día, SEAS⁽⁶⁰⁾ con simvastatina (40 mg) y ezetimiba (10 mg) o simvastatina sola (40 mg) y ASTRONOMER⁽⁶¹⁾ con rosuvastatina 40 mg diarios no han logrado demostrar una disminución en la progresión de la EA a pesar de la marcada reducción en los niveles de LDL-C. En los ensayos clínicos mencionados, los pacientes incluidos no tenían indicación de recibir estatinas en función de sus niveles de lípidos, por lo que el efecto de las estatinas dependía casi exclusivamente de sus supuestos efectos pleiotrópicos.

La evidencia científica disponible y las guias de

practica clínica actuales, indican que no está justificado el tratamiento con estatinas en pacientes con estenosis aórtica sin otras indicaciones para recibirlas por sus condiciones clínicas distintas a la EA^(62,63).

6.6. Enfermedad arterial periférica (EAP)

Esta condición clínica, reconocida como equivalente de riesgo de EAC y cuya epidemiología está claramente descrita y relacionada directamente con los factores de riesgo tradicionales para enfermedad ateroesclerótica; sin embargo, el tabaquismo, la diabetes y en especial, la edad se correlacionan de una manera mucho más directa e importante con esta enfermedad(64). Los sujetos con EAP en cualquier condición clínica, bien sea: completamente asintomáticos diagnosticados por despistajes como por ejemplo índice tobillo-brazo o con síntomas clínicos "atípicos" asociados a limitaciones relacionadas al ejercicio, o con la presencia de claudicación intermitente clásica, o dolor isquémico y signos clínicos de isquemia como cambios de coloración y/o úlceras, tienen un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como de mortalidad por todas las causas independientemente de cualquiera de las condiciones descritas(65,66).

En vista de lo anteriormente descrito, en años pasados el tratamiento a la EAP se ha enfocado en la búsqueda de la reducción de eventos y muerte de origen cardiovascular, incluyéndose a estos pacientes en grandes estudios multicéntricos como paciente con riesgo equivalente a la presencia de enfermedad coronaria y analizándose su respuesta terapéutica sólo a estos objetivos, dejando a un lado la búsqueda de mejorar los síntomas y su calidad de vida así como de procurar salvar o prevenir el incremento de tejidos a riesgo de isquemia. El uso de estatinas, por lo tanto, está enfocado en dos objetivos en los pacientes portadores de EAP: el primero es la búsqueda de la reducción de eventos cardiovasculares como ha sido comprobado en diferentes estudios clínicos como el HPS donde la intervención terapéutica con simvastatina en pacientes con enfermedad coronaria y no coronaria incluyendo en estos a pacientes con EAP disminuvó de manera significativa la muerte y eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes independiente de los niveles de LDL-C(27); internacionalmente se sugiere que los pacientes con EAP deberán tener metas de LDL colesterol similares a los pacientes isquémicos, esto es idealmente inferior a 100 mg/dL u óptimo por debajo a 70 mg/dL⁽⁶⁷⁾.

El siguiente objetivo es la búsqueda de mejorar la calidad de vida, al aliviar síntomas de claudicación intermitente, mejorando su capacidad funcional. El uso de atorvastatina a dosis de 10 u 80 mg logró incrementar de manera significativa la distancia caminada sin dolor en pacientes con EAP y síntomas de claudicación intermitente sin observarse diferencias en las diferentes dosis utilizadas⁽⁶⁸⁾. De igual manera en un meta análisis que evaluó diferentes opciones terapéuticas farmacológicas para mejorar las distancias caminadas en pacientes con claudicación intermitente mostró que el uso de estatinas (atorvastatina y simvastatina) mejoró de manera significativa este objetivo primario⁽⁶⁹⁾.

En conclusión, los pacientes con EAP diagnosticada, bien sea asintomáticos o sintomáticos deberán recibir estatinas y llevarse a metas de LDL-C equivalentes a la de los pacientes con EAC ya que esto ha demostrado disminuir de forma significativas la morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares y en general la mortalidad por todas las causas. El uso de estatinas también ha logrado mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes al incrementar la distancia caminada sin dolor en pacientes portadores de claudicación intermitente⁽⁶⁴⁾.

6.7. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) representa una de las principales condiciones clínicas emergentes en razón del incremento de su prevalencia debido a múltiples razones donde el envejecimiento de la población y la aplicación de medidas terapéuticas efectivas en condiciones amenazadoras de la vida como el infarto del miocardio han prolongado la sobrevida. A pesar de la amplia experiencia obtenida en los grandes estudios clínicos controlados y las sólidas recomendaciones en las pautas internacionales para su manejo^(70,71), todavía existen vastas brechas con un sustancial número de pacientes que no reciben la terapia ni el cuidado adecuado.

Con el devenir de la investigación experimental

y los estudios clínicos se ha podido comprobar que las estatinas poseen una serie de acciones pleiotrópicas de gran significación en la prevención de los eventos vasculares y sus beneficios en el tratamiento de la IC han sido relevantes, algunos derivados de estudios clínicos controlados y la mayoría provenientes de estudios de observación, expresados en una mejoría en los desenlaces de IC independientemente de la etiología (isquémica o no) o de los niveles basales de colesterol, como será discutido más adelante.

Mecanismos del beneficio de las estatinas

Aunque el principal impacto de las estatinas en la terapéutica cardiovascular parece ser predominantemente vascular, diversas investigaciones recientes sugieren que esta clase de fármacos también posee un efecto directo sobre el miocardio. Debido a que Rac1 es requerido para la actividad de la NADPH oxidasa y la hipertrofia cardíaca es mediada, al menos en parte, por el estrés oxidativo del miocardio, es probable que las estatinas puedan inhibir dicha hipertrofia a través de mecanismos antioxidantes que involucren la inhibición de la transformación del Rac1 por el derivado isoprenoide geranilgeranil⁽⁷²⁾. Por otro lado, también se ha podido determinar que el estrés oxidativo mediado por la NADPH oxidasa está aumentado en el miocardio del ventrículo izquierdo en los pacientes con IC, lo cual se correlaciona con un incremento en la actividad de Rac1 guanosina trifosfatasa (GTPasa), una acción que puede ser inhibida por las estatinas⁽⁷³⁾.

Además se encuentran los demás efectos derivados del bloqueo de la producción de isoprenoides cuyos resultados son poco conocidos⁽⁷⁴⁾.

Numerosas publicaciones han puesto en evidencia los beneficios indiscutibles de las estatinas en el proceso inflamatorio, en la restauración de la disfunción endotelial a través del incremento en la producción de óxido nítrico, normalización de la función autonómica y de la actividad simpática, la movilización de células progenitoras y otras tantas acciones pleiotrópicas, resumidas en la **tabla 1**, que pueden explicar el efecto favorable de las estatinas a través de mecanismos no relacionados con su acción hipolipemiante⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾.

Los mecanismos potenciales del efecto de las

estatinas se resumen en la tabla 6.2.

Tabla 6.2. Posibles mecanismos del efecto de las estatinas en la IC^(72,74,75)

Efecto hipolipemiante por inhibición de la reductasa de la HMG CoA

Efectos no esteroles de las estatinas

Mayor biodisponibilidad de óxido nítrico y mejoría de la función endotelial

Reducción de la inflamación y las moléculas de adhesión

Efecto sobre la apoptosis, remodelado cardíaco y expresión de metaloproteinasas

Modulación de la activación neurohormonal

Mejoría de la función renal

Efecto hipouricémico

Evidencias del beneficio de las estatinas en la insuficiencia cardíaca

a) Provenientes de análisis retrospectivos de estudios controlados. El análisis posterior de cuatro ensayos mostró que los usuarios de estatinas presentaban una menor mortalidad en comparación a los no usuarios⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾. Un detalle interesante es que en uno de ellos, se compararon los efectos de iniciar tempranamente el tratamiento con estatina, betabloqueador o ambos en pacientes con IC o disfunción ventricular izquierda post infarto del miocardio⁽⁷⁹⁾; si bien la administración temprana de estos medicamentos estuvo asociada con una mejoría en la sobrevida de estos pacientes, su combinación mostró efectos favorables aditivos tanto en los análisis no ajustados como ajustados por las variables basales de riesgo⁽⁷⁹⁾.

b) Incidencia de la IC en los mega estudios con estatinas. En el estudio 4S, donde 4444 pacientes con enfermedad arterial coronaria sin evidencia de IC fueron asignados al azar a recibir placebo o simvastatina 20 a 40 mg diarios con seguimiento por más de cinco años, en los pacientes del grupo placebo, 228 (10,3%) desarrollaron IC durante el período de observación frente a 184 (8,3%) en el grupo de la estatina (p<0,015) con una mortalidad del 31,9% y de 25,5% respectivamente⁽⁸²⁾.

En el brazo de tratamiento hipolipemiante del estudio ASCOT-LLA, donde el desarrollo de IC

fue incluido como un punto final secundario, no se observó diferencia alguna de importancia en su incidencia entre los grupos tratados con atorvastatina o placebo⁽⁸³⁾.

En el estudio TNT participaron 10.001 pacientes con EAC estable que fueron asignados al azar y doble ciego a recibir atorvastatina 80 u 10 mg diarios controlados por 4,9 años (mediana)⁽⁸⁴⁾. El antecedente de IC estuvo presente en 7,8% de los pacientes y la hospitalización por IC fue un punto secundario predefinido de eficacia. Los resultados pueden resumirse:

- La incidencia de hospitalización por IC fue de 2,4% en el brazo de 80 mg y de 3,3% en el brazo de 10-mg (HR: 0.74; IC 95%: 0,59 a 0,94; P=0,0116).
- El efecto del tratamiento de la dosis mayor fue más marcado en los pacientes con antecedentes de IC: 17,3% versus 10,6% en los brazos con 10 y 80 mg, respectivamente (HR: 0,59; IC 95%: 0,4 a 0,88; P=0,009).
- Entre los pacientes sin historia de IC, las tasas de hospitalización fueron más bajas: 1,8% en el grupo 80 mg y 2,0% en el de 10 mg (HR: 0,87; IC 95%: 0,64 a 1,16; P=0,34).
- Durante el período de estudio, solamente un tercio de los pacientes hospitalizados por IC tuvo evidencia previa de angina o infarto del miocardio.

c) Aporte de los estudios de observación y revisiones sistemáticas. Para evaluar la asociación entre la iniciación de la terapia con estatina y el riesgo de muerte y hospitalización entre adultos con IC se analizó una cohorte de 24.598 participantes sin uso previo de estatina y en 12.648 (51,4%) se justificaba su empleo(85). En los 2,4 años de seguimiento ocurrieron 8.235 muertes y utilizando un abordaje de intención de tratar se determinó que el uso de estatina estuvo asociado con un menor riesgo de muerte (tasa ajustada por edad y sexo: 14,5 por 100 personas años en el grupo estatina frente a 25,3 por 100 personas años en el grupo sin estatina; HR ajustado: 0,76 [IC 95% 0,72 a 0,80]) y de hospitalización por IC (tasa ajustada por edad y sexo: 21,9% por 100 personas años en el grupo estatina frente a 31,1 por 100 personas años en el grupo sin estatina; HR ajustado: 0,79 [IC 95% 0,74 a 0,85])⁽⁸⁵⁾.

Otro estudio de observación en pacientes ancianos con antecedentes de IC demostró que el tratamiento con estatinas estuvo asociado con mejoría significativa de la mortalidad al cabo de uno y tres años (HR: 0,80; IC 95%: 0,76 a 0,84 para un año; y HR: 0,82; IC 95%: 0,79 a 0,85 para el tercer año), independientemente del nivel de colesterol o del estatus de la enfermedad coronaria⁽⁸⁶⁾.

Huan Loh y colaboradores(87) estudiaron el efecto de iniciar o continuar la terapia con estatina sobre el nivel de colesterol y la mortalidad total después del diagnóstico de disfunción ventricular izquierda en una serie de 900 pacientes que fueron seguidos por una media de 36 meses. La mortalidad al cabo de 2 años fue más baja en los grupos que iniciaron o continuaron la terapia con estatinas que en los grupos que no recibieron o suspendieron el uso de estatina (11% y 11,9% versus 22% y 34,8%, respectivamente; p<0,001). Este efecto fue independiente de otras variables (edad, sexo, severidad de la disfunción ventricular, tratamiento de la IC, clase funcional de la NYHA y nivel basal del colesterol), aunque se observó mayormente en los pacientes con EAC. Estos resultados sustentan el hecho de que el inicio o continuación del tratamiento con una estatina está asociado a una mejor sobrevida en estos pacientes.

La única revisión sistemática publicada sobre el tema considera que los efectos de las estatinas en la IC⁽⁸⁸⁾, usualmente reportados en la literatura, no prueban causalidad y son susceptibles a diversas variables de confusión y sesgo. En consecuencia, la evidencia a favor o en contra de la prescripción de una estatina en la IC, es conflictiva y poco clara.

d) Impacto de las estatinas sobre la evolución de la IC y desenlaces clínicos en estudios controlados. Hasta el momento se conocen dos grandes estudios destinados a examinar el efecto de las estatinas en la IC, los cuales se resumen a continuación.

En el estudio CORONA⁽⁸⁹⁾ se incluyeron 5.011 pacientes mayores de 60 años con NYHA clase II-IV de etiología isquémica y fracción de eyección

≤40% (≤ 35% para la clase II) que fueron asignados al azar y doble ciego a recibir 10 mg diarios de rosuvastatina o placebo, además del tratamiento óptimo. Al cabo de 33 meses (mediana) de seguimiento, a pesar de la reducción significativa del LDL-C en 45% y del 37,1% en la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), la incidencia de eventos cardiovasculares ni la mortalidad total fueron afectadas sensiblemente (HR=0,92; p=0,12), aunque se obtuvo una reducción en las hospitalizaciones por causa cardiovascular (p<0,001).

No obstante, análisis de subgrupos han revelado que existe una interacción importante entre la estatina, el péptido natriurético y la PCRus. El beneficio clínico de la rosuvastatina fue evidente en los pacientes con concentraciones relativamente bajas de péptidos natriuréticos, pero no en aquellos con cifras elevadas⁽⁹⁰⁾; mientras que lo contrario se observó en los pacientes con los valores elevados o normales (<2mg/L) de PCRus⁽⁹¹⁾.

En el estudio Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) los hallazgos fueron similares sin beneficios de la estatina en los dos puntos finales primario (mortalidad total y muerte u hospitalización por causa cardiovascular) en los 4.574 pacientes aleatorizados a rosuvastatina 10 mg o placebo⁽⁹²⁾.

Un aspecto favorable de ambos estudios fue la confirmación del buen perfil de seguridad de la estatina, ya que la frecuencia de eventos adversos (incluyendo miopatía y falla renal) fue similar a la reportada en el grupo placebo.

Limitaciones y riesgo del uso de estatina en la IC

Como ya se hizo mención, diversas publicaciones han mostrado que en los pacientes con IC la reducción del colesterol tiene una asociación independiente con un peor pronóstico hasta el punto de estimar que la probabilidad de sobrevivencia se incrementaba en 25% por cada milimol de aumento en el colesterol total^(88,93,94).

Sin embargo, es necesario mencionar que los estudios que sustentan esta relación fueron de

observación y no demuestran causalidad. La cifra baja de colesterol puede ser una consecuencia exclusiva del avanzado estado de la IC o de un mal estado de salud. Por otro lado, tampoco ha sido demostrada una asociación entre mayor mortalidad y terapia hipolipemiante y tales hallazgos contradictorios podrían ser explicados por las diferencias entre cifras intrínsicamente bajas de colesterol y las obtenidas como resultado del tratamiento farmacológico^(74,88).

Conclusiones

Hasta el momento no hay una recomendación oficial por parte de las sociedades científicas internacionales en relación al uso de estatinas en los pacientes con IC⁽⁷¹⁾.

Sin embargo, un reciente meta análisis de 10 estudios clínicos (6 de ellos realizados con atorvastatina)⁽⁹⁵⁾ con 10.192 pacientes y seguimiento entre 3 a 47 meses reveló que, globalmente, las estatinas no modifican la mortalidad total o la de origen cardiovascular aunque reducen significativamente las hospitalizaciones por agravamiento de la IC (p=0,008) y con un discreto incremento en la fracción de eyección (4,2%;p=0,004) durante el seguimiento.

En relación al uso de estatinas en pacientes con IC se recomienda:

- No hay contraindicación al uso de estatinas en pacientes con IC
- 2. No hay evidencia clínica que su uso mejore el remodelado venricular o su geometría, ni que efectivamente alteren la historia natural de la enfermedad
- 3. Las indicaciones de estatinas en pacientes con IC son las mismas que en otras condiciones, es decir dependen de los niveles de lípidos y del riesgo individual dado por la historia clínica, presencia de otros factores de riesgo, diagnóstico de algún equivalente de EAC. Y su uso está dirigido a la reducción de la morbimortalidad relacionada con enfermedad aterotrombótica.

6.8. En la enfermedad vascular cerebral

La etiopatogenia de la Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) difiere de la de la enfermedad

coronaria. La fisiopatología del SCA está relacionada primariamente a la ruptura de una placa seguida por una trombosis local (ver capítulo 1); en contraste, el ictus es un síndrome clínico heterogéneo teniendo como causas distintas condiciones fisiopatológicas y etiológicas.

Se conoce que, al menos, en la población caucásica, cerca del 50% de todos los ictus isquémicos y ataques de isquemia transitoria (AIT) son principalmente debidos, a enfermedad aterotrombótica de las arterias extracraneales; alrededor del 20% son de origen cardioembólico y 25%, por infartos lacunares secundarios a oclusión de arterias cerebrales perforantes profundas. La proporción restante es ocasionada por causas menos comunes como vasculitis, disección arterial y los ictus criptogénicos o de causa no identificable⁽⁹⁶⁾.

Los cuatro factores de riesgo modificables (tabaquismo, DM2, HTA y dislipidemia) explican la ocurrencia de ictus en 55% de los casos; mientras que son responsables del 88% de los infartos del miocardio⁽⁹⁷⁾. De los factores mencionados, la HTA es la causa de mayor peso en la génesis del ictus, (34,6% del PAR por population-attributable risk), por su parte, a pesar de que el colesterol es un factor de riesgo prominente en la enfermedad coronaria, su asociación con el ictus es menos evidente; de hecho, estudios epidemiológicos claves⁽⁹⁸⁾ y metanálisis⁽⁹⁹⁾ no encontraron una asociación entre los niveles de colesterol y la EVC.

Tomados en conjunto los distintos estudios, se puede concluir que existe una débil relación entre colesterol elevado y el ictus aterotrombótico. Por el contrario, los valores elevados de HDL están asociados en forma más consistente con menor riesgo de ictus y consecuentemente, sus cifras bajas representan un mayor riesgo^(100,101). En tal sentido, la relación CT/HDL podría tener un mayor valor predictivo en cuanto a la predicción de riesgo superior a las fracciones tomadas aisladamente, este dato es soportado por el estudio INTERSTROKE⁽⁹⁷⁾ el cual mostró que la relación apoB/apoA-I fue capaz de predecir el riesgo de ictus (1,89, IC 95% 1,49 a 2,40 para el tercil más alto versus el más bajo, PAR 24,9%).

Por su parte, los valores de triglicéridos tienen una relación muchos menos clara con el riesgo de ictus^(102,103), consiguiéndose resultados contradictorios en la literatura: algunos meta análisis reportan una asociación positiva, mientras que en otros no hubo consistencia; otro tercer grupo de estudios sugiere que los TG no en ayunas son mejores predictores de ictus que los TG en ayunas.

Hipolipemiantes y prevención del ictus

Los primeros estudios controlados aleatorios (ECA) con hipolipemiantes no estatinas, incluyendo los fibratos, fallaron en demostrar una reducción en el riesgo de ictus. Contrariamente, los obtenidos en los primeros ECA con estatinas demostraron una clara reducción de eventos no solamente de la EAC isquémica sino también de los ictus isquémicos⁽¹⁰⁴⁾. Como regla, se puede decir que un descenso en 57 mg/dL (1,5 mmol/L) de LDL-C redujo el riesgo de ictus isquémicos en cerca de un tercio. Este efecto protector se vió inclusive en pacientes de alto riesgo como en el ASCOT-LLA⁽⁸³⁾ y en los pacientes diabéticos del estudio CARDS⁽¹⁰⁵⁾.

Por lo tanto, este consenso no recomienda la utilización de estatinas para prevención primaria del ictus en pacientes sin enfermedad cardiovascular.

Prevención secundaria de ictus. Las evidencias de prevención secundaria de ictus son más sólidas. La utilidad de las estatinas para evitar un segundo evento isquémico vásculocerebral son mas sólidas; tanto el estudio SPARCL⁽¹⁰⁶⁾ como el subgrupo de pacientes del estudio de protección el corazón:HPS⁽¹⁰⁷⁾ que había tenido un ictus previo demostraron consistentemente una reducción de la recurrencia del ictus aún en pacientes sin riesgo para enfermedad cardiovascular adicional.

Es de notar que la reducción del ictus isquémico por estatinas puede estar asociada con discreto aumento de ictus hemorrágico como lo sugieren los estudios SPARCL106 y HPS⁽¹⁰⁷⁾, por lo que las estatinas no están indicadas de una manera tan clara para los pacientes que han sufrido ictus hemorrágicos. Es necesario resaltar, como se nota en el estudio SPARCL⁽¹⁰⁷⁾, que el uso de estatina luego de un EVC tuvo un impacto significativamente superior

sobre la disminución de eventos coronarios en comparación a la disminución de nuevos casos de ictus. Sobre las bases de este resultado, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir una primera recurrencia de ictus en el lapso de un año fue de 288 frente a 258 para evitar un infarto de miocardio no fatal. A pesar de la exclusión del estudio de sujetos con EAC, la disminución de los eventos coronarios superó a la observada con los relacionados al ictus, sugiriendo que la EAC asintomática frecuentemente es una condición comórbida en los pacientes con ictus, aún en ausencia de antecedentes de EAC.

En resumen, la terapia con estatinas es un pilar fundamental en el tratamiento posterior a un ictus isquémico y/o ataque de isquemia transitoria y como tal debe ser indicada por tiempo prolongado, junto con las demás estrategias terapéuticas, con la finalidad de reducir la probabilidad de nuevos eventos vasculares⁽¹⁰⁸⁾. En cuanto a cuál tipo de estatina utilizar, se recomienda que por tratarse de pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto, deben ser estatinas potentes a dosis alta siendo la meta de tratamiento del LDL <70 mg/dL o, al menos, lograr una disminución de los valores de LDL-C en más de 57 mg/dl.

En resumen en todos los pacientes con antecedentes de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, con o sin sin enfermedad coronaria previa, el tratamiento con estatinas potentes a dosis altas suficiente para reducir el colesterol LDL a menos de 70 mg/dL o al menos lograr reducirlo 57 mg/dL reduce el riesgo de recurrencia y de presentar otros episodios vasculares coronarios y vasculo cerebrales. En los pacientes que hayan presentado ictus hemorrágico no se recomienda el uso sistemático de estatinas, salvo en aquellos casos en los cuales el riesgo de nuevo evento vascular supere al de una hemorragia⁽¹⁰⁹⁾.

Uso de estatinas en la fase aguda del ictus isquémico

Aunque la data experimental sugiere que la terapia con estatinas puede mejorar la evolución neurológica y el déficit cognitivo después de un episodio agudo, los resultados de los ECA son conflictivos. Esto se debe a la diferencia en el diseño

de los estudios, el tamaño de las muestras en cada uno de ellos, la potencia para poder demostrar mejoría clínica y neurológica o disminución del deterioro cognitivo.

Un metanálisis reciente investigó sistemáticamente la relación entre la terapia con estatinas y la evolución luego de un ictus isquémico(110). El análisis primario investigó la terapia con estatinas al inicio del ictus y la evolución funcional utilizando el score de Raskin 0 a 2 o la muerte. Un análisis secundario incluyó: uso de terapia post ictus y pacientes tratados con trombolisis. Se incluyeron 113.148 sujetos de 27 estudios y concluyó que el tratamiento con estatinas al inicio del ictus estuvo asociado con una buena evolución funcional a los 90 días: sin embargo, no se obtuvo una disminución en la mortalidad. En conclusión, el metanálisis mas grande hasta la fecha de estatinas en fase aguda sugiere claramente una mejoría de la evolución neurológica sin embargo, un ECA con el adecuado diseño v número de pacientes son necesarios para hacer una recomendación definitiva sobre el uso de estatinas en este escenario.

Sin embargo, en el manejo precoz de pacientes con ictus isquémico agudo se recomienda que en aquellos pacientes bajo tratamiento con estatinas al momento de ocurrir un ictus isquémico se justifica la continuación de la terapia durante la fase aguda⁽¹¹¹⁾.

Conclusión

- No hay evidencia del beneficio de estatinas para prevención de ictus en pacientes sin enfermedad cardiovascular,
- La indicación de estatina estará supeditada al riesgo cardiovascular global del paciente y no al riesgo de ictus.
- En todo paciente que ha sufrido un ictus isquémico se debe indicar estatinas potentes a dosis altas (atorvastatina 80 mg-Rosuvastatina 40 mg) para lograr reducir el colesterol LDL a≤ 70 mg/dL o, al menos, lograr reducirlo en 57 mg/dL
- En la fase aguda del ictus isquémico no hay evidencias que sustenten su uso, pero tampoco razones para suspender la estatina en

- aquellos pacientes bajo tratamiento al momento de ocurrir el evento.
- En ictus hemorrágico no está indicado el uso rutinario de estatinas, su indicación estará supeditada al riesgo cardiovascular global del paciente comparado con el riesgo de una nueva hemorragia cerebral.

Referencias

- Thompson P. Acute plaque Passivation and endotelial therapy. In: Acute Coronary Syndromes. Théroux P (edit). Saunders, Philadelphia. 2003: 419-430.
- White H, Willerson J. We must use the knowledge that we have to treat patients with acute coronary syndromes. Circulation 2004;109:698-700
- Isles CG. Patients with acute coronary syndrome should start a statin while still in hospital. Heart 2002;88:5-6.
- Kinlay S, Ganz P. Early statin therapy in acute coronary syndromes. Semin Vasc Med (United States), 2003;3;419-24.
- Acevedo M, Sprecher DL. Statins in acute coronary syndromes: start them in the hospital. Cleve Clin J Med 2002;69:25-37.
- Paradiso-Hardy FL, Gordon WL, Jackevicius CA et al. The importance of in-hospital statin therapy for patients with acute coronary syndromes. Pharmacotherapy 2003;23:506-513.
- Takemoto M, Liao J. Pleiotropic effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1712-19.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996;335:1001–1009.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301–307.
- Packard CJ. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOS-COPS). Circulation 1998;97:1440–45.
- 11. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation 1993;87:1781–91.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 1990;322:1700–707.
- 13. den Hartog F, Den Hartog FR, Van Kalmthout PM, Van Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, Verheugt FW. Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomized placebo-controlled trial. Int J Clin Pract 2001;55:300-304.
- Kesteloot H, Claeys G, Blanckaert N, Lesaffre E. Time course of serum lipids and apolipoproteins after acute myocardial infarction: Modification by pravastatin. Acta Cardiol 1997;52:107-16.
- 15. Arntz HR, Wunderlich W, Schnitzer L. The decisive importance of cholesterol lowering therapy for coronary lesions and clinical course immediately after an acute coronary event: short and long term results of a controlled study. Circulation 1998;98 (suppl 1):222
- Aronow HD, Topol E, Roe M et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. Lancet 2001;357:1063-1068.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA

- 2001;285:430-36.
- Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. Ann Intern Med 2004;40:857-66.
- Liem AH, van Boven AJ, Veeger N, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. Eur Heart J 2002;23:1931-37.
- Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001;285:1711-18.
- Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ et al. Effect
 of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of
 onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the
 Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. Am Heart
 J 2004;148:e2.
- LaBlanche JM: The PRevention of Ischemic EveNts by Early Treatment of CerivaStatin Study (PRINCESS). Hot Line Session III European Society of Cardiology, Munich August 30, 2004.
- 23. de Lemos J, Blazing M, Wiviott S, et al: Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes Phase Z of the A to Z Trial. JAMA 2004;292:1307-16.
- 24. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader DJ et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-1504.
- Grundy S, Cleeman J, Bairey-Merz C, et al: Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004;110:227-39.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-89.
- 27. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised place-bo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
- Mega S, Nusca A, Patti G. Prevention of complications after percutaneous coronary interventions with statins. Recenti Prog Med 2012;103:5-10.
- Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2005;46:1425-33.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33:2551-67.
- Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. Circulation 2004;110:674-78.
- Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction, J Am Coll Cardiol 2009;54:2157-63.
- 33. Sardella G, Conti G, Donahue M, Mancone M, Canali E et al. Rosuvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis: The ROMA trial, Catheter Cardiovasc Interv 2013;81:E36-E43.
- 34. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During

- Angioplasty) randomized trial. J Am Coll Cardiol 54;2009:558-65.
- Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial, J Am Coll Cardiol 49 2007 1272-78.
- 36. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, MD, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 2011;58:2550–83.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica. Rev Esp Cardiol 2010;63:1485.e1-e76.
- The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. N Engl J Med 1997;336:153-62.
- Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2000;86:1128-30.
- 40. Alaupovic P, Fesmire JD, Hunnighake D, et al. The effect of aggressive and moderate lowering of LDL-cholesterol and low dose anticoagulation on plasma lipids, apolipoproteins and lipoprotein families in post coronary artery bypass graft trial. Atherosclerosis 1999;146:369-79.
- Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. Ann Thorac Surg 2004;78:730-40. 370.
- Werba JP, Tremoli E, Massironi P, et al. Statins in coronary bypass surgery. Rationale and clinical use. Ann Thorac Surg 2003;76:2132-40.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. Circulation 2004; 109(23 Suppl 1):III39-43.
- 44. Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford Jr FA, Crumbley III A, Kratz JM, Stroud MR. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. An 8-year retrospective cohort study. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:679-85.
- 45. Collard CD, Body SC, Shernan SK, Wang S, Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) Research Group, Inc; Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132:392-400.
- 46. Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, Greene T, Rogers M, Froehlich JB, Eagle KA, Saint S. Effect of Perioperative statins on Death, Myocardial Infarction, Atrial Fibrillation, and length of stay. A systematic review and meta-analysis. Arch Surg 2012;147:181-89.
- 47. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society of Thoracic Surgeons. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2011;58:e123-210.
- Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality

- and morbidity in elderly. N Engl J Med 1999;341:142-47.
- Otto C, Kuusisto J, Reichenback DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. Circulation 1994;90: 844–53.
- Olsson M. Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:1218 –22.
- Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. Clin Lab 2002;48:287-96.
- Peltier M, Trojette F, Sarano ME, Grigioni F, Slama MA, Tribouilloy CM. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. Am J Cardiol 2003;91:97-99.
- Moura LM, Zamorano J, Pérez-Oteiza C, Rocha-Gonçalves F, Rajamannan NM. The role of statins in aortic stenosis. Myth or reality? Rev Port Cardiol 2007;26:51-62.
- Rajamannan NM, Subramanian M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M et al. Human aortic valve calcification is associated with a osteoblast phenotype. Circulation 2003;107:2181-84.
- Pachón M, Zamorano JL. Mitral annular calcifications and aortic valve stenosis. Eur Heart J 2008;29:1478-80.
- Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, Stock Sr, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. Circulation. 2005; 112(suppl):I-229–I-234.
- Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. Circulation. 2000;101:2497–502.
- Moura LM, Ramos SF, Somorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Goncalves F, Rajamannan NM. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2007;49:554–61.
- 59. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB,Boon NA, for the Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. N Engl J Med 2005;352:2389–2397.
- Rossebo AB, Pedersen TF, Boman, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al for the SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008;359:1343–56.
- Chan KL, Teo K, Tam J, Dumesnil JG. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis. ASTROMER. Circulation 2010;121:306-14.
- 62. Guidelines Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33:2451-96.
- 63. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012;33:1635–701.
- Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I et al. ESC Guidelines on diagnosis and treatment of peripheral artery disease. Eur Heart J 2011,32;2851-906.
- 65. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease:

- morbidity and mortality implications. Circulation 2006;114:688-
- 66. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL et al. Ankle–Brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008:300:197-208.
- Reiner Z, Catapano A, De Backer, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the managemeint of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-18.
- Mohler E, Hiatt W, Creager M. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation 2003;108:1481-86.
- 69. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomized controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:463-74.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-40.
- 71. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2005;46:e1-82.
- Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005:45:89-118.
- Maack C, Kartes T, Kilter H, Schafers HJ, Nickenig G, Bohm M, Laufs U. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. Circulation. 2003;108:1567-74.
- van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH, Böhm M, van Veldhuisen DJ. Statins in the treatment of chronic heart failure: biological and clinical considerations. Cardiovasc Res 2006;71:443-54.
- 75. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Should a statin be prescribed to every patient with heart failure? Heart Fail Rev. 2007;13:211-25.
- Khush KK, Waters DD. Effects of statin therapy on the development and progression of heart failure: mechanisms and clinical trial. J Cardiac Fail 2006;12:664-74.
- 77. Miname MH, Santos RD, Forti N, Diament J. Are statins beneficial in heart failure?. Arq Bras Cardiol 2007;88(5):e127-31.
- Anker SD, Clark AL, Winkler R, Zugck C, Cicoira M, Ponikowski P et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure--results from two observational studies with 5200 patients. Int J Cardiol 2006;112:234-42.
- Hognestad A, Dickstein K, Myhre E, Snapinn S, Kjekshus J; The OPTIMAAL Investigators. Effect of combined statin and betablocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure. Am J Cardiol 2004;93:603-36.
- Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. Am J Cardiol 2004;93:1124-49.
- Krum H, Bailey M, Meyer W, Verkenne P, Dargie H, Lechat P, Anker S. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II. Cardiology 2007;108:28-34.

- Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. J Card Fail 1997, 3:249-54
- 83. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G et al; ASCOT investigators. 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;361:1149-58.
- 84. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJ et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. Circulation 2007;115:576-83.
- Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. JAMA 2006;296:2105-11.
- Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. Circulation 2006;113:1086-92.
- 87. Huan Loh P, Windram JD, Tin L, Reddy P, Velavan P, Rigby AS et al. The effects of initiation or continuation of statin therapy on cholesterol level and all-cause mortality after the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2007;153:537-44.
- van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH, Böhm M, van Veldhuisen DJ. Statins in the treatment of chronic heart failure: a systematic review. PLoS Med 2006;3(8):e333. DOI: 10.371/journal.pmed.0030333.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Dunselman P, et al for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357:2248-61
- Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C et al; CORONA Study Group. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2009:54:1850-59.
- 91. McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarson A, Wedel H et al; CORONA Study Group. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): a retrospective analysis. Circulation 2009;120:2188-96.
- GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:1231–39.
- Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J Card Fail 2002;8:216-24.
- 94. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42:1933-40.
- Lipinski MJ, Cauthen CA, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Vrtovec B, Khan BV, Vetrovec GW. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. Am J Cardiol 2009;104:1708-16.
- Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. Lancet 2003;362:1211-1224.
- 97. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet 2010;376:112-23.

- Yano K, Reed DM, MacLean CH. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu heart program. Stroke 1989;20:1460-65.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. Lancet 2007; 370: 1829–39.
- 100. 100.- Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea S, Berglund L. Highdensity lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. JAMA 2001;285: 2729–2735.
- 101.Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoproteincholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. Atherosclerosis 2008;196:489–496.
- 102. Varbo A, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Benn M. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population. Ann Neurol 2011; 69:628-34.
- 103.Leonards C, Ebinger M, Batluk J, Malzahn U, Heuschmann P, Endres M. The role of fasting versus non-fasting triglycerides in ischemic stroke: a systematic review. Front Neurol 2010;1:133.
- 104.Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-78.
- 105.Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
- 106.The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatina after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
- 107. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004;363:757-67.
- 108. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke 2011;42:227-76.
- 109.Paciaroni M, Bogousslavsky J. Statins and stroke prevention. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7:1231-43.
- 110.Ni Chróinín D, Asplund K, Åsberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Díez-Tejedor E et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. Stroke. 2013;44:448-56.
- 111. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013;44:870-947.

Capítulo 7. Dislipidemia aterogénica: Diabetes tipo 2 y Prediabetes

El perfil lipídico que acompaña al paciente con diabetes tipo 2 (DM2) y/o prediabetes (preDM), está caracterizado por la presencia de anormalidades lipídicas, tanto cualitativas como cuantitativas, las cuales son potencialmente aterogénicas. Estas anormalidades tienen su origen en un complejo fenómeno fisiopatológico conocido como "resistencia a la isulina" el cual origina un imbalance y desregulación de las hormonas y enzimas relacionadas con el metabolismo lipídico, especialmente a nivel del hígado. (1.2).

Este fenotipo ha sido definido como "dislipidemia aterogénica" y está caracterizado por: triglicéridos (TG) elevados, baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y aumento de la proporción de partículas pequeñas y densas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) llamadas LDL tipo B, las cuales por sus características fisico químicas son sensiblemente mas aterogénicas que las LDL nativas o tipo A (por ser mas suceptibles a oxidarse, penetran mas fácilmente el espacio subendotelial). Estos factores individualmente aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y su combinación es de una importancia tan grande o mayor a los valores elevados de LDL-C⁽¹⁾.

En forma muy resumida el estado de resistencia a la insulina que caracteriza tanto a la DM2 como a la preDM ejerce un efecto inhibitorio sobre la lipasa hormono - sensible en el tejido adiposo, lo cual contribuye a la lipólisis, salida de ácidos grasos y reducción de la degradación de apolipoproteina B, resultando en un mayor ensamblaje de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), que conjuntamente con su mayor síntesis se expresa en alteraciones de la cinética metabólica de LDL-C y HDL-C^(1,2).

No hay que olvidar que los procesos de glicasión, oxidación y nitración en el paciente diabético también pueden afectar a las lipoproteínas como el HDL-C y LDL-C. La glicosilación no enzimática de la apo A-I convierte a la HDL-C en disfuncional, lo que resulta en pérdida de sus propiedades antiinflamatorias nativas. De allí que el control glucémico sea tan importante para mejorar la dislipidemia diabetica y tiene un efecto independiente en la reducción de riesgo cardiovascular, aunque

menor en magnitud al observado con la terapia hipolipemiante o antihipertensiva^(4,5).

A continuación se analizan los componentes de esta dislipidemia y sus aproximaciones terapéuticas sobre las fracciones lipídicas: el LDL-C, triglicéridos y el HDL-C.

Tabla 7.1. Anormal con DM2		en el paciente
Anormalidades lipídicas	Anormalidad en cinética	Anormalidades cuantitativa
? VLDL (Hipertrigliceridemia)	? Producción ↓ Catabolismo	VLDL grandes Glicación
? LDL (normal o ligeramente elevada)	↓ Catabolismo ↓ Recambio	LDL pequeñas (ricas en TG) Densas glicación
↓ HDL	? Catabolismo	HDL ricas en TG glicación

LDL-C

Aunque la prevalencia de altos niveles de LDL-C en las personas con diabetes es similar a la de la población general, la calidad de las partículas de LDL está alterada por los procesos de glicosilación y oxidación⁽⁶⁾ junto con cambios significativos en su metabolismo: disminución en la velocidad de su catabolismo y aumento en su síntesis, lo cual incrementan el tiempo de residencia en plasma y promoción de su depósito en la pared arterial. La hipertrigliceridemia, principalmente en los estados de resistencia a la insulina, es la responsable de los cambios en el tamaño de las partículas de LDL-C que son ricas en triglicéridos y más pequeñas y densas⁽⁶⁾, sobre todo en aquellos pacientes que tienen una concentración de triglicéridos mayor a 100 mg/dL⁽⁷⁾. Aunado a esto, en el paciente con valores de TG superiores a 200mg/dL, solamente 1/3 del colesterol se transporta en las LDL por lo que su papel aterogénico en este subgrupo de pacientes es menor que en otros pacientes⁽⁸⁾.

Triglicéridos (TG)

La hipertrigliceridemia es un elemento clave en la dislipidemia aterogénica e influye determinantemente en las anomalías lipídicas⁽⁶⁾. En los estados de resistencia a la insulina hay hipertrigliceridemia, su eliminación de la circulación esta enlentecida, su tiempo de residencia en plasma está aumentado y se

encuentra elevación de las concentraciones postprandiales de partículas ricas en TG como lo son los remanentes de quilomicrones, de VLDL y las lipoproteinas de densidad intermedia (IDL) esto trae como consecuencia aumento de las LDL pequeñas y densas, acompañado de la disminución del número de partículas de HDL asociado a cambios en la composición y función de estas^(8,9).

En consecuencia, los niveles de TG en plasma de los pacientes con DM2 y PreDM aumentan notablemente, mientras que los niveles de HDL-C están sustancialmente reducidos en comparación con los no diabéticos^(9,10).

La hipertrigliceridemia severa y muy severa aumenta el riesgo de pancreatitis, mientras que la hipertrigliceridemia leve o moderada constituye un factor de riesgo cardiovascular^(9,11).

Cabe destacar que las clasificaciones utilizadas para la hipertrigliceridemia son ligeramente diferentes entre la propuesta por el NCEP-ATP III12 y las establecidas por la Sociedad Americana de Endocrinología⁽¹¹⁾, ambas reseñadas en la **tabla 7.2**.

Si bien algunos pacientes pueden desarrollar pancreatitis con los niveles de TG > 500 mg/dL, el riesgo para esta no se hace clínicamente significativo hasta que los niveles superen 1000 mg/dL, y desde el punto de vista cardiovascular, la hipertrigliceridemia no es típicamente una anormalidad aislada, ya que se asocia con frecuencia a otras alteraciones lipídicas como hemos visto, además de asociarse con otros factores de riesgo llamados en conjunto síndrome metabólico (SMet: Obesidad abdominal, resistencia a la insulina, HDL-C bajo, triglicéridos altos e hipertensión arterial), que están vinculados a la enfermedad arterial coronaria⁽¹³⁾.

Tradicionalmente, los niveles de TG han sido evaluados en el estado de ayunas. Recientemente, varios estudios prospectivos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ han indicado que en el estado de no ayuno, los valores séricos de TG pueden ser un predictor útil de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los defectos metodológicos en varias de las publicaciones restan valor a las conclusiones. Si bien no se recomienda la determinación de TG

Tabla 7.2. Comparación de la clasificación de la hipertrigliceridemia ATP y la de Sociedad Americana de Endocrinología

Definición Cl	ínica General	Guía ATP		Sociedad Americana de Endocrinología	
Categoría	Concentración de triglicéri- dos (mg/dl)	n Categoría	Concentración de triglicéridos (mg/dl)		Concentración de triglicéridos (mg/dl)
Normal	<250	Normal	<150	Normal	<150
Hipertriglice- ridemia	250-999	Límite alto	150-199	Leve	150-199
Severa Hipertriglice- ridemia	>1000	Alto	200-499	Moderada	200-999
		Muy Alto	>500	Severa	1000-1999
				Muy severa	>2000

postprandiales para hacer diagnóstico clínico de hipertrigliceridemia su medición estando el paciente en estado postprandial tiene importancia pronóstica.

HDL-C

Otra peculiaridad de la dislipidemia del diabético son los cambios en la calidad y cantidad del HDL-C. Típicamente hay un incremento en su catabolismo como consecuencia de la mayor actividad de la proteína transportadora de esteres de colesterol que incrementa su intercambio por triglicéridos con las lipoptoteinas ricas en TG (ver arriba), de manera que las partículas de HDL-C se hacen ricas en triglicéridos y en consecuencia son fácil sustrato de la lipasa hepática, disminuyendo en consecuencia su capacidad de transporte reverso de colesterol⁽¹³⁾.

Otras modificaciones en las HDL incluyen una HDL disfuncional con deterioro de su capacidad antioxidante^(18,19). El concepto de elevar los niveles de HDL-C para la prevención de eventos cardiovasculares está actualmente en revisión por dos razones fundamentales:

- a. La carencia de estudios controlados que demuestren contundentemente que la elevación del HDL-C por vía farmacológica reduce el riesgo de ECV.
- La falta de fármacos efectivos en aumentar esta fracción.

Los niveles bajos de HDL-C forman parte de la dislipidemia del diabético y aunque no están definidos como un objetivo del tratamiento deben ser considerados al evaluar el riesgo residual al uso de estatinas.

Hipolipemiantes en diabetes

Estatinas. El análisis del Cholesterol Treatment Trialists⁽²⁰⁾ en 18.686 pacientes diabéticos provenientes de 14 estudios controlados demostró una reducción significativa del 21% en eventos vasculares mayores por cada mmol/L de descenso en la concentración de LDL-C, un beneficio de similar magnitud al obtenido en los pacientes no diabéticos.

A pesar del indudable y consistente beneficio del uso de estatinas en los pacientes con DM y SMet, en términos de reducción de ECV, se ha puesto de manifiesto el incremento de nuevos casos de diabetes con la mayoría de las estatinas^(21,22).

Lo importante a considerar para la toma de decisiones es el balance riesgo- beneficio del uso de estatinas en estos pacientes. De acuerdo a los beneficios en disminución de riesgo cardiovascular está demostrado que en un período de 4 años se previenen 9 eventos cardiovasculares por cada caso de diabetes de nueva aparición; visto de otra manera el beneficio en la reducción de ECV es 9 veces mayor al riesgo de inducir DM^(23,24). Por ello no existe ninguna duda en la utilidad de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares en el paciente que tiene esta indicación a pesar del muy pequeño riesgo de DM, y en consecuencia se deben utilizar sin temor pero monitoreando los valores de glucemia.

Ezetimiba

Este fármaco es útil exclusivamente como opción de tercera línea en combinación con una estatina cuando no se han logrado los objetivos de reducir el LDL-C a la cifra meta⁽²⁵⁾.

Fibratos

Su principal beneficio es la reducción de hasta un 50% de la concentración de TG en los estados de ayunas y postprandial, logrando disminuir VLDL y quilomicrones; secundariamente, aumentan la producción hepática de apo A-I y precursores de HDL elevando los niveles de esta partícula entre un 5% a 30%, además de mejorar su función^(26,27):

a)Incrementan la hidrólisis de triglicéridos de

VLDL y quilomicrones al aumentar la expresión de la lipoprotein-lipasa, acción potenciada por una disminución en la expresión hepática de la Apo CIII.

b)Aceleran el catabolismo de las VLDL al aumentar la recaptación de ácidos grasos libres en el hígado.

c)Estimulan la actividad de los peroxisomas.

d)En Venezuela se cuenta con bezafibrato, gemfibrozil y ciprofibrato.

En el estudio BIP⁽²⁸⁾ se observó una tendencia general de reducción del 9,4% de la incidencia del punto final primario (infarto del miocardio fatal o no fatal y muerte súbita) que resultó significativa estadísticamente en los 459 pacientes con TG altos (por encima de 200 mg/dL). En otro análisis del estudio BIP se demostró que los pacientes con SMet son los que obtienen el beneficio más notable de la terapia con fibratos.

El bezafibrato es el fibrato que produce menos efectos secundarios cuando se combina con una estatina⁽²⁹⁾. La respuesta al tratamiento con bezafibrato disminuye significativamente la proporción de partículas pequeñas y densas de LDL-C, y mejora la función endotelial. Además, posee propiedades relacionadas con el fibrinógeno y efectos antiinflamatorios y su uso en pacientes con dislipidemia aterogénica y/o SMet se ha relacionado con menor riesgo de eventos cardiovasculares⁽³⁰⁾.

En los estudios Helsinsky Heart Study⁽³¹⁾ y VA-HIT⁽³²⁾ con gemfibrozil se demostró que los pacientes que más se benefician del uso de los fibratos son los portadores de diabetes o SMet. Con gemfibrozil se logró aumentar el tamaño de las LDL y reducir el número de partículas de LDL (-5%), mientras que incrementó en 10% la concentración de HDL y en 21% las pequeñas partículas de subclase de HDL-C⁽³³⁾. Los fibratos son una alternativa en los pacientes en los cuales a pesar del uso óptimo de una estatina mantienen valores de $TG \geq 200 mg/dL$ y de HDL-C $\leq 34 mg/dL$.

La combinación de gemfibrozil con estatinas aumenta el riesgo de rabdomiólisis por lo que nunca debe utilizarse.Los fibratos que se pueden combinar con estatinas son: fenofibrato y bezafibrato, preferiblemente con una estatina mas hidrosoluble como pravastatina o rosuvastatina.

Ácidos grasos omega-3

Estos compuestos, especialmente los de origen marino y de cadena larga como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), reducen los TG en el orden del 25 al 30% dependiendo de la dosis y de los niveles de triglicéridos basales^(34,35). Los ácidos grasos omega 3 son precursores de eicosanoides con acción antiinflamatoria y antitrombótica de las prostaglandinas y leucotrienos de la serie 3; además producen autacoides anti inflamatorios llamados pro resolvinas que pueden generarse en presencia de aspirina o vía citocromo P450, y son capaces de actuar en una forma positiva como mediadores que resuelven la inflamación, caraterística de los síndromes coronarios agudos⁽³⁶⁾.

Entre otros beneficios de los omega 3 se encuentran disminución de la hiperactividad simpática, mejoran la vasodilatación mediada por óxido nítrico, reducen la adhesión de los monocitos, y los niveles de tromboxano A2, ácido araquidónico y sus derivados que incluye mediadores, trombomodulina y el factor de von Willebrand⁽³⁷⁾. Desde el punto de vista metabólico pueden mejorar la resistencia a la insulina al actuar como agonistas de los receptores ganma activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR-γ), disminuyen la síntesis de ácidos grasos y de apo C III al actuar sobre los receptores PPAR -γ, disminuyendo en consecuencia la producción de VLDL⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

Estudios epidemiológicos y de intervención han demostrado una relación inversa entre el consumo de ácidos grasos omega 3 y la enfermedad cardiovascular. Los suplementos adicionales a la dieta de omega 3 pueden no tener beneficios en pacientes que viven en áreas costeras con mayor consumo de pescado, pero hoy en día en la dieta típica occidental de los países industrializados se ha disminuido el consumo de alimentos ricos en omega-3 por lo que la relación ácidos grasos omega 6/omega 3, que debería ser 1:1 es actualmente de 14:1.

Los beneficios de los suplementos de omega-3 se han obtenido en pacientes con preexistencia de

enfermedad cardiovascular como quedó demostrado en el estudio GISSI- Prevenzzione⁽⁴¹⁾.

La combinación de omega 3 y estatinas muestra efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipidemias con la ventaja de disminuir el riesgo de interacción medicamentosa como sería el caso de su combinación con fibratos; además está aprobada para el manejo de pacientes con hipertrigliceridemia que presentan pancreatitis⁽⁴²⁾. Los estudios realizados con omega-3 + estatina, en aquellos pacientes con valores persistentes de triglicéridos entre 200 y 499 mg/dL después de alcanzar su meta de LDL-C, como lo mostró el estudio Combos, han reportado que los suplementos de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA, frente al grupo placebo, reducen el colesterol no-HDL-C en 9% frente al 2,2% en el grupo placebo, y los triglicéridos en 30 % versus 6% con incremento del HDL-C en 3,4 %(43).

Este consenso recomienda la ingesta de pescados oleosos (salmón, atún, sardina,) dos veces por semana a todas las personas, preferiblemente bajo cualquier forma de cocción excepto la frita.

Los pacientes con EAC deben ingerir 1 g/d de EPA y DHA en forma de ésteres etílicos.

En pacientes con TG elevados, mayor de 200 mg/dl a pesar del uso de estatinas se recomienda la dosis para la reducción de triglicéridos descrita la cual es de 2 a 4 g/d (de EPA y DHA) preferiblemente en forma de ésteres etílicos^(44,45).

Recomendaciones generales en el paciente diabético con dislipidemia

Dada la asociación de hiperglucemia con niveles altos de TG y bajos de HDL-c, la prioridad es mejorar el control de la glucemia. La disminución de la glucosa generalmente contribuye a controlar la dislipidemia o bien reducen la resistencia a la insulina, aumentando la acción de la misma⁽⁴⁶⁾.

Este consenso recomienda seguir el siguiente algoritmo para el abordaje de la hipertrigliceridemia del paciente con DM tipo 2 (Figura 7.1)

Comentarios para seguir los pasos del algoritmo:

- 1. No se recomienda en forma obligatoria un ayuno de 8 horas para la toma de un perfil lipídico, si el paciente no está en ayunas y se evidencian valores de TG ≥ de 150 mg/dL pero ≤ 200 mg/dL se recomiendan medidas nutricionales y no es necesario repetir los exámenes. Si los valores no en ayunas son ≥ de 200 mg/dL se debe sugerir un período de dieta y repetir los exámenes en ayunas en al menos 6 semanas si persisten elevados seguir las recomendaciones expuestas en el algoritmo
- 2. Los pacientes con hipertrigliceridemia deben ser evaluados buscando causas primarias (historia familiar de dislipidemia y enfermedad cardiovascular) y/o secundarias. Requieren evaluación para descartar condición endocrinológica por ej. hipotiroidismo o excluir un aumento de TG secundario a medicamentos.
- 3. Se debe recomendar adoptar adecuados hábitos de vida que incluyan ejercicio; el mínimo de ejercicio requerido para reducir los triglicéridos postprandiales no ha sido determinado, pero un período de 30 a 60 minutos de ejercicio aeróbico intermitente o suaves ejercicios de resistencia han demostrado reducción de VLDL y triglicéridos (ver capítulo 4).
- 4. El objetivo para pacientes con hipertrigliceridemia moderada debe ser el colesterol no-HDL
- 5. En los raros casos de hipertrigliceridemia aislada, las opciones de tratamiento luego de un período adecuado de dieta, son fibratos y esteres etílicos de omega 3 (EPA y DHA).
- 6. En los pacientes en los cuales a pesar del uso óptimo de la estatina mantiene valores de TG ≥ 200mg/dL y de HDL-C ≤ 34mg/dL. El uso combinado de estatinas y un fibrato es una opción. Nunca combinar gemfibrozil con una estatina.
- 7. El uso de omega 3 en forma de ésteres etílicos de EPA y DHA a dosis de 2 a 4 g al día es una opción para combinar con estatinas, debido a la mayor seguridad de esta combinación.
- 8. En caso de hipertrigliceridemia severa

Figura 7.1. Evaluación y manejo de hipertrigliceridemia en ayuna (modificado de referencia 10)

Descartar causa familiar de dislipidemia y enfermedad cardiovascular y causas secundarias: enfermedad endocrinológica (p ej hipotiroidismo) Adoptar adecuados hábitos de vida que incluyan ejercicio; el mínimo de ejercicio requerido para reducir los triglicéridos postprandiales no ha sido determinado pero un período de 30 a 60 minutos de ejercicio aeróbico intermitente o suaves ejercicios de resistencia han demostrado reducción de VLDL y triglicéridos Hipertrigliceridemia severa (>1000 Hipertrigliceridemia leve Hipertrigliceridemia moderada mg/dL) con alto riesgo de (150-199mg/dL): evaluar (200-999mg/dL): El objetivo es el pancreatitis: Combinar la dieta baja el riesgo cardiovascular en grasa y carbohidratos simples colesterol no HDL como met con tratamiento farmacológico: secundaria luego de alcanzar meta · Fibratos como primera elección de LDL-C con estatinas y para *Se pueden combinar con Omega 3 reducir riesgo residual Terapia no ·Las estatinas no deben ser Opciones: Fibratos (Ciprofibrato o utilizadas. como monoterapía. Farmacológica: Bezafibrato) Aunque se pueden emplear para Estatinas, cuando es Omega 3 en forma de ésteres modificar el riesgo cardiovascular. necesario modificar etílicos de EPA y DHA 2 a 4 Gr al día riesgo CV

(>1000 mg/dL) con alto riesgo de pancreatitis, combinar la dieta baja en grasa y carbohidratos simples con el tratamiento farmacológico. Los fibratos son las drogas de primera línea, y las estatinas no serán utilizadas como monoterapia en este grupo de pacientes.

 Se sugieren tres clases de drogas (fibratos, niacina, ácidos grasos omega-3) solos o en combinación con estatinas en el caso de hipertrigliceridemia moderada a severa.

De acuerdo a las pautas del año 2013 y ratificadas en el 2014 de la Asociación Americana de Diabetes⁽⁴⁶⁾, en el paciente diabético con dislipidemia hay que considerar:

- Modificaciones en el estilo de vida, cambios nutricionales: reducción del consumo de grasas saturadas, grasas trans y colesterol, así como aumentar el consumo de ácidos grasos omega 3, fibras y vegetales. Actividad física que tiene especial beneficio en la concentración y la calidad de las partículas de HDL-C (ver capítulo 4).
- El tratamiento con estatinas se debe iniciar con el estilo de vida, independientemente

de la niveles de lípidos, para pacientes diabéticos con: a) Enfermedad cardiovascular manifiesta y b) Pacientes mayores de 40 años sin enfermedad cardiovascular pero con uno o más factores de riesgo.

Metas lipídicas en el paciente diabético⁽⁴⁶⁾:

- En aquellos con enfermedad cardiovascular diagnosticada, la meta de LDL-C es <70 mg/dL.
- En diabéticos sin enfermedad cardiovascular, el objetivo de LDL-C es <100 mg/dL.
- Si el paciente tiene bajo riesgo para enfermedad cardiovascular (edad menor de 40 años, sin enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo CV) y no logra alcanzar la meta de LDL-C < 100 mg/dL con las modificaciones del estilo de vida, la terapia con estatina está indicada.
- Si no se alcanzan los objetivos de LDL-C <100 mg/dL, a pesar de utilizar dosis altas de estatinas, el objetivo terapéutico alternativo sería la reducción de LDL-C en 30% a 40% del valor basal.
- Si con las estatinas potentes a las dosis máximas tolerada no se ha logrado alcanzar

los objetivos podrá combinarse con otros agentes hipolipemiantes, como ezetimiba, para obtener los valores deseados de lípidos

- La cifra ideal de triglicéridos es <150 mg/dL.
- El objetivo para HDL-C es > 40 mg/dL en el hombre y >50 mg/dL en la mujer
- El Colesterol no HDL debe ser meta secundaria y su valor es 30 mg/dL menos que la meta de LDL-C.
- El uso de estatinas está contraindicada en el embarazo o cuando exista sospecha del mismo.

Como la dislipidemia aterogénica constribuye al riesgo residual en los pacientes a pesar del estatinas, la cifra del colesterol-no HDL (C no-HDL= colesterol total menos HDL-C) debe considerarse para alcanzar los objetivos y reducir el riesgo residual.

Los pacientes tratados con estatinas en los que la cifra meta del LDL-C es < 70mg, el objetivo para C-no HDL será <100 mg/dL y la de apo B < 80 mg/dL.

En aquellos con cifra meta de LDL-C <100mg, el valor para el C no-HDL será <130 mg/dL y de < 90 mg/dL para la apo B12.

El control regular del diabético debe ser idealmente cada 4 meses pero si el paciente está bajo tratamiento hipolipemiante, el perfil lipídico debe evaluarse 2 veces al año, y las enzimas hepáticas y musculares anualmente⁽⁴⁶⁾.

Estrategias para aumentar el HDL-C

Tradicionalmente, se recomienda:

- Cambios en el estilo de vida.
- Mejor control de la glucemia.
- La niacina o ácido nicotínico es el fármaco disponible más eficaz para aumentar el
 HDL-C, en un rango del 15 y hasta un 30
 % y reduce los TG en 20% a 30% según la
 dosis empleada⁽⁹⁾. Se prefiere la formulación de liberación prolongada con titulación ascendente. Usualmente no se produce alteración del control de la glucemia
 con dosis de hasta 2 gramos. Con dosis

superiores hay que estar alerta ante posible necesidad de incrementar dosis del tratamiento para bajar glucemia.

Los beneficios del uso de niacina se han observado en prevención secundaria⁽⁴⁷⁾, pero utilizar este fármaco para incrementar el HDL-C es controversial porque en la actualidad existen dudas en incrementar el HDL- como un blanco terapéutico^(48,49).

Conclusión

La dislipidemia aterogénica es la anomalía lipídica mas frecuente en el paciente con resistencia a la insulina, debe manejarse en forma integral y con el objetivo fundamental de reducir el riesgo CV.El abordaje inicial debe ser, conjuntamente con los cambios de estilo de vida, con estatinas potentes o a dosis alta, con el objetivo primario de alcanzar la meta de LDL-C. Si el paciente mantiene luego de la terapia óptima con estatinas, triglicéridos en rango de 150 mg/dL a 500 mg/dL, el objetivo secundario será el colesterol no HDL, y debe utilizarse terapia combinada con fibratos y/o ésteres etílicos de omega 3; en este grupo es necesario optimizar tratamiento para la diabetes en caso del paciente ser diabético, insistir en la dieta y el ejercicio, evaluar causas genéticas y secundarias del origen de la hipertrigliceridemia.

La hipertrigliceridemia severa debe ser tratada con el objetivo de reducir el riesgo de pancreatitis aguda^(12,49,50).

Referencias

- Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. Atherosclerosis 2010;211:353-60.
- Kelly DE, Mckolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;285:E906-916.
- Davis SN. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis. Clinical Cornerstone 2008;9 (suppl 2):S17-S27.
- Rabbani N, Chittari MV, Bodmer CW, Zehnder D, Ceriello A, Thornalley PJ. Increased glycation and oxidative damage to apolipoprotein B100 of LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes and effect of metformin. Diabetes 2010;59:1038-45.
- Nobécourt E, Tabet F, Lambert G, Puranik R, Bao S, Yan L et al. Nonenzymatic glycation impairs the antiinflammatory properties of apolipoprotein A-I. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:766-72.
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 Diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009;5:150–59
- 7. Malave H, Castro M, Burkle J, Voros S, Dayspring T, Honigberg

- R, Pourfarzib R. Evaluation of Low-density lipoprotein particle number distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with low-density lipoprotein cholesterol\\$0 mg/dl and non-high-density lipoprotein cholesterol\\$0 mg/dl. Am J Cardiol 2012:110:662–65.
- Arocha JI, Ponte CI, Ablan F. Triglicéridos en ayunas y posprandiales. Contribución al estudio del riesgo cardiometabólico. Clin Invest Arterioscl 2009:21:290-97.
- Jialac I, Ames W, Kaur M. Management hypertrigliceridemia in the diabetic patient. Curr Diab Rep 2010;10:316-20.
- Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. Drugs 2013;73:327-39.
- Berglund L, Brunzell J, Goldberg A, Goldberg I, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AFH. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2969–89.
- 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 (Adul Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.
- Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. J Am Board Fam Med 2006:9:3310-316.
- 14 Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. Arch Intern Med 2003;163:1077–1083.
- 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 2007:298:299-308.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA 2007;298,309–16.
- Berglund L, Sacks F, Brunzell JD. Risk factors for cardiovascular disease: renewed interest in triglycerides. Clin Lipidology 2013;8:1-4.
- De Souza JA, Vindis C, Hansel B, Nègre-Salvayre A, Therond P, Serrano CV Jr et al. Metabolic syndrome features small, apolipoprotein A-I-poor, triglyceride-rich HDL3 particles with defective anti-apoptotic activity. Atherosclerosis 2008;197:84-94.
- Mastorikou M, Mackness B, Liu Y, Mackness M. Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of highdensity lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. Diabet Med 2008;25:1049-55.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117–25.
- Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. Am J Cardiovasc Drugs 2010;10:11-28.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2009;32:1924-29.
- Minder M., Blaha M, Horne A, Michos E, Kaul S. Evidencebased Use of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Am J Med 2012;125:440-46.
- 24. Kojima S, Sakamoto T, Ogawa H, Kitagawa A, Matsui K, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, Sakaino N; Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors Investigators. Standard-dose statin therapy provides incremental clinical benefits in normocholesterolemic diabetic patients. Circ J 2010;74:779-85.
- 25. Denke M, Pearson T, McBride P, Gazzaro R, Brady W, Thershakovec A. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improve LDL-C goal attainment and Lipid profile in patients with

- diabetes or metabolic syndrome. Diabetes Vasc Dis Res 2006:3:93-102.
- Alagona P Jr. Fenofibric acid: a new fibrate approved for use in combination with statin for the treatment of mixed dyslipidemia. Vasc Health Risk Manag 2010;6:351–62.
- Chapman J, Redferm J, McGovern M, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: Pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010;126:314-45.
- The BIP (Benzafibrate Infarction Prevention) Study Group. Secondary Prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary heart disease. Circulation 2000;102:21-27.
- Madrid-Miller A, Moreno-Ruiz LA, Borrayo-Sánchez G, Almeida-Gutiérrez E, Martínez-Gómez DF, Jáuregui-Aguilar R. Impact of bezafibrate treatment in patients with hyperfibrinogenemia and ST-elevation acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. Cir Cir 2010;78:229–237
- Tenenbaum A, Medvedofsky D, Fisman EZ, Bubyr L, Matetzky S, Tanne D, Klempfner R, Shemesh J, Goldenberg I. Cardiovascular events in patients received combined fibrate/statin treatment versus statin monotherapy: Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys data. PLoS One. ;7(4):2012 Apr 16.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
- 32. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). Arch Intern Med 2002;162:2597-604.
- 33. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalaurova I, Schaefer EJ,McNamara JR, Bloomfield HE, Robins SJ. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predictoronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Circulation 2006;113:1556–63.
- 34. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clinical Nutrition 1997;65: 1645S–1654S.
- Dessì M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, Addessi E, Di Daniele N. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids. ISRN Inflamm 2013;2013:191823.
- Serhan CN, Chiang N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. Curr Opin Pharmacol 2013;13:632-40.
- 37. Johansen O, Seljeflot I, Høstmark AT, Arnesen H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1681-86.
- Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S, Dorgan M, Chatterley T, Tsuyuki ST. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. BMJ 2009; 2009;338:a2931.
- Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ.
 Omega 3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. Atherosclerosis 2008;197:12-24.
- Undurti ND. Lipoxins, Resolvins, Protectins, Maresins, and Nitrolipids: Connecting Lipids, Inflammation, and Cardiovascular Disease Risk. Curr Cardiovasc Risk Rep 2010;4:24-31.
- 41. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-455
- 42. Bays HE, Maki KC, McKenney J Snipes R, Meadowcroft A,

- Schroyer R et al. Long-term up to 24-month efficacy and safety of concomitant prescription omega- 3-acid ethyl esters and simvastatin in hyper-triglyceridemic patients. Curr Med Res Opin 2010;26:907–15.
- 43. Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2000;60:95–113.
- Breslow JL. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2006;83(6 Suppl):1477S-1482S.
- Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ for the Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:e20-e31.
- American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2013;36 Supplement 1:S11-S66.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 1986;8:1245-55
- 48. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM et al; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Atherosclerosis 2012;223:1-68.
- 49. Catapano AL, Reiner Z, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias et al.The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011:217:3–46.
- Preiss D. Triglyceride levels, pancreatitis and choice of lipidmodifying therapy Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013;7:193–195.

Capítulo 8

Manejo integral de las dislipidemias en los niños, niñas y adolescentes

Introducción

La mayoría de los estudios poblacionales longitudinales han establecido una correlación positiva entre los niveles de colesterol total (CT) y LDL-C en sangre con la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. Sin lugar a dudas, la intervención dirigida a la reducción de los niveles de LDL-C, disminuye el riesgo de enfermedad coronaria. Los estudios clínicos realizados en adultos, han demostrado que niveles bajos de HDL-C también se han asociado con incremento de la mortalidad^(1,2).

Etiopatogenia

Las alteraciones ateroscleróticas tienen su origen en la niñez y por lo tanto es necesario identificar los marcadores de riesgo en etapas tempranas. Los ensayos longitudinales, han establecido que los niveles de colesterol presentan una canalización a lo largo del tiempo, lo que significa que los niños, niñas y adolescentes que presentan niveles ascendentes de LDL-C, muestran una mayor susceptibilidad a permanecer con cifras altas en la edad adulta⁽³⁾.

Existe suficiente evidencia anatomoclínica que los altos niveles de colesterol en niños y adolescentes se asocian a la presencia de lesiones ateroscleróticas en coronarias y otras arterias; además el proceso aterosclerótico precede las manifestaciones clínicas por años y hasta por décadas. Es necesario minimizar los factores de riesgo en la población joven, mediante la instauración de hábitos de vida saludables que disminuyen el riesgo de aparición de otras enfermedades crónicas no transmisibles en el adulto como la obesidad, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, osteoporosis y cáncer, entre otras^(4,5).

Estrategias de manejo

Diversos documentos como el II Consenso Nacional para el Manejo del Paciente con Dislipidemia⁽⁶⁾, la *Academia Americana de Pediatría* (AAP)⁽⁷⁾, la *American Heart Association* (AHA)⁽⁸⁾ y recientes Consensos para la Reducción del Riesgo Cardiovascular en la población pediátrica⁽⁹⁾ establecen dos estrategias a seguir:

- a) Recomendaciones generales para la población con el fin de mantener los niveles bajos de colesterol en todos los niños, niñas y adolescentes;
- b) Intervención individual en el paciente con alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Las modificaciones del estilo de vida han sido uno de los recursos más importantes en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardio y cerebrovasculares, así como otras no transmisibles. La dieta es el tratamiento de elección inicial en la edad pediátrica independiente de la causa de la dislipidemia⁽¹⁰⁾.

En la población general se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de lípidos en los niños o adolescentes después de los 3 años y repetir cada 5 años si los valores son normales o si no presenta ningún

factor de riesgo para enfermedad cardiometabólica⁽¹⁰⁾.

Recomendaciones generales

Estas recomendaciones se ajustan a la población infantil en general, a partir de los 2 años de vida .Son medidas de prevención primaria y se basan en cambios en el estilo de vida y parámetros nutricionales que ayudan a mantener bajos los niveles de lípidos y minimizan el riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares⁽⁵⁻¹⁰⁾.

Dentro de las recomendaciones nutricionales, es primordial enfatizar la implementación de un plan de alimentación bajo en grasas saturadas y colesterol, las cuales han demostrado que no afectan el crecimiento y desarrollo en las poblaciones estudiadas⁽¹¹⁾.

Plan de alimentación normocalórica, con una distribución adecuada de nutrientes, ajustado a su edad, sexo y actividad física. Si es posible, adaptarlo al ritmo individual de crecimiento y maduración ósea, sobretodo durante la pubertad⁽¹²⁻¹⁴⁾.

- El total de grasas no debe superar el 30 % ni ser menor del 20 % de las calorías totales ingeridas. Evitar el consumo de alimentos ricos en grasas, como frituras, untados, rebosados y empanizados.
- El total de grasas saturadas debe ser inferior al 10% del total de calorías ingeridas, ingeridas de las cuales las grasas trans no deben ser mayor del 1 al 3% y garantizar un aporte mayor del 10% de ácidos grasos poliinsaturados.
- Ingerir menos de 300 mg de colesterol al día
- Consumo de 5 o más intercambios de frutas y vegetales al día
- Consumir entre 6 y 11 raciones de carbohidratos, preferiblemente cereales integrales y otros granos al día, ricos en minerales y fibra.
- Verificar un aporte adecuado de fibra (gramos de fibra/día = Edad + 5 gr).
- Los niños mayores de dos años pueden ingerir productos lácteos descremados o parcialmente descremados para garantizar el aporte de calcio y para garantizar una mineralización ósea adecuada, sin exceder

- los requerimientos por grupo etario.
- En los menores de 2 años se recomienda la lactancia materna hasta los 2 años, exclusiva hasta los 6 meses e iniciar la alimentación complementaria a partir de esta edad. Evitar el consumo de leche entera de vaca.

Actividad física

La actividad física regular tiene efectos favorables sobre la mayoría de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, lipídicos y no lipídicos independientemente de la intensidad del ejercicio realizado^(15,16). Se ha demostrado una mejoría significativa del perfil lipídico; incremento del HDL-C y una importante reducción de los triglicéridos en las personas activas; disminución de LDL-C y apolipoproteína B, con poco efecto en el colesterol total. Así mismo, se ha observado una reducción de la proporción de las partículas pequeñas y densas, principales responsables del daño arterial(15,17). En el estudio Muscatine se reportó un incremento en HDL-C en 11% y disminución del LDL-C en 5% con el ejercicio aeróbico⁽¹⁸⁾. Además de los efectos fisiológicos conocidos del ejercicio, como la mejoría de la perfusión y oxigenación tisular, aumento de la masa muscular, entre otros, el ejercicio incrementa la sensibilidad a la insulina y la función endotelial, lo cual mejora el control glicémico de los niños y reduce los valores de la presión arterial⁽¹⁹⁾.

El ejercicio mínimo debe ser de 30 minutos en promedio al día, actividad física moderada. El ejercicio meta debe ser de más de 1 hora al día y reducir la actividad física sedentaria a menos de 2 horas/día. El tiempo del ejercicio varía de acuerdo a la edad del niño y del índice de masa corporal (IMC). Los obesos se inician con actividad física moderada de 15 minutos diarios. El ejercicio en el preescolar será de diversión fundamentalmente. El ejercicio físico recomendado es principalmente aeróbico, como caminar, trotar, correr, nadar, montar bicicleta convencional o estática, o usar equipos que ejercitan miembros inferiores y superiores simultáneamente (ejercicio elíptico)⁽²⁰⁾.

Tabaquismo

Existen múltiples evidencias del efecto deletéreo

del cigarrillo en la salud del ser humano y de sus repercusiones cardiovasculares, por lo que en los pacientes con dislipidemia se hace primordial la corrección de este pésimo hábito. Por otro lado, en el fumador pasivo, incluso por breves períodos, se disminuye abruptamente la velocidad de reserva del flujo coronario, lo que puede ser causado por disfunción endotelial en la circulación coronaria⁽²¹⁾. El humo del cigarrillo demostró disminuir las concentraciones de HDL-C en fumadores activos y pasivos⁽²²⁾. Es de vital importancia hacer del conocimiento del niño con dislipidemia y de sus familiares, la importancia de evitar el uso del cigarrillo en el hogar.

Recomendaciones individuales en pacientes de alto riesgo

Vigilar los niveles de lípidos en los niños pertenecientes a familias con alto riesgo cardiovascular o que presenten algún factor de riesgo individual.

Existen algunos factores de riesgo familiares a identificar como^(5-10,23):

- Enfermedad cardiovascular prematura en parentela de primer grado menores de 55 años (padres, hermanos, abuelos, tíos y tías).
- Historia familiar de hipercolesterolemia, familiares con niveles de colesterol total > 240 mg/dL.
- Historia familiar cardiovascular desconocida.

Por otra parte, es imprescindible investigar la presencia de factores de riesgo presentes en el niño, de carácter individual que contribuyen a la aparición temprana de enfermedad cardiovascular, como:

- Hipertensión arterial.
- Hábito de fumar.
- Inactividad física o sedentarismo.
- HDL menor de 35 mg/dL.
- Obesidad (A partir de los 2 años, IMC ≥ del percentil 90)⁽²⁴⁾.
- Ingesta excesiva de alcohol, en adolescentes.
- Uso de medicamentos asociados con hiperlipidemias como ácido retinoico, anticonceptivos orales, anticonvulsivantes, antineoplásicos, entre otros
- Enfermedades crônicas previamente diagnosticadas como: diabetes, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, entre otras.

Los valores puntuales de colesterol total 170 mg/dL y 200 mg/dL descritos para la población americana se aproximan a los percentiles 75 y 90 para la población venezolana. En Venezuela en la actualidad no se dispone de valores para otras fracciones lipídicas(25). Los niveles de CT y LDL pueden descender entre 10 al 20 % de su valor real durante la pubertad, motivado a los cambios secundarios a la maduración y el crecimiento. Por ello se recomienda universalmente realizar una pesquisa para dislipidemia a los 10 años (entre 9 – 11 años) con el fin de obtener resultados más confiables que nos permitan establecer un pronóstico real y evitar los falsos negativos en edades puberales⁽²⁶⁾. paciente presenta cifras de LDL-C ≥ 250 mg/dL, referirlo a un especialista en lípidos. Todos los niños con niveles de LDL-C ≥ 130 mg /dL requieren iniciar un plan de alimentación instaurado por un especialista en nutrición, siguiendo las recomendaciones indicadas para la población general(5-10). La educación dietética es la clave del éxito en este grupo etario v puede colaborar en la difusión del cambio de hábito de vida saludable en el resto del grupo familiar. Este patrón dietario hay que mantenerlo por un período no menor a 3 meses, si al cabo de ese lapso los valores persisten por encima de 130 mg/dL, se inicia un control más estricto, reduciendo el aporte de grasas saturadas a 7% del total de calorías ingeridas y el colesterol dietario a menos de 200 mg/día, esta dieta requiere una vigilancia del aporte calórico, vitamínico y de minerales⁽²⁵⁾.

Si al cabo de 6 meses el LDL-C persiste ≥ 130 mg/dL, sobre todo si está asociado con triglicéridos elevados se debe referir a un especialista para iniciar tratamiento hipolipemiante. Si LDL-C alto se asocia con colesterol no-HDL-C ≥ 145 mg/dL, después de haber cumplido tratamiento adecuado se debe considerar tratar con medicamentos los triglicéridos^(8,9,10).

El riesgo para enfermedad cardiovascular se clasifica en tres grupos según manifestaciones clínicas, disfunción cardiovascular o la presencia de alteraciones anatomopatológicas^(9,27):

• **Grupo 1. Riesgo alto.** Evidencia de manifestaciones clínicas y/o alteraciones anatomopatológicas de enfermedad coronaria antes de los 30 años. Este grupo representa

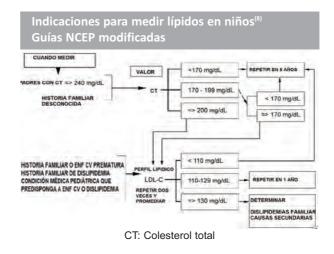
manifestaciones equivalentes a enfermedad coronaria. En él se sitúan los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, diabetes tipo 1 y tipo 2, enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal; pacientes en período posterior a trasplante cardíaco, enfermedad de Kawasaki complicada con aneurisma coronario. Este grupo requiere ser controlado estrictamente por especialistas, evitar la asociación con otros factores para enfermedad cardiovascular, manteniendo niveles de LDL-C < 100 mg/dL .

Clasificación de cifras de lípidos en niños y adolescentes de 2 a 19 años Según las recomendaciones de AHA7, AAP8 y NHLBI9 (mg/dL)

Categoría	Aceptable	Intermedio	Inaceptable
СТ	<170	170-199	≥200
No-HDL-C	<120	120-144	≥145
LDL-C	<110	110-129	≥130
HDL-C	>45	35-45	<35
Triglicéridos 0-9 años	<75	75-99	≥100
10-19 años	<90	90-129	≥130
АроВ	<90	90-109	≥110
ApoA1	>120	110-120	<110

Grupo 2. Riesgo moderado. Evidencia fisiopatológica de disfunción arterial identificada como un proceso de aterosclerosis antes de los 30 años. Requieren vigilancia estrecha y control de los niveles lipídicos fijando una meta < 130 mg/dL de LDL-C. Estos niños y adolescentes ameritan ser supervisados por especialistas en el área. En este grupo se sitúan: hipercolesterolemia familiar heterocigota, enfermedad crónica inflamatoria (paciente postoperatorio de trasplante, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico), enfermedad de Kawasaki con aneurisma coronario en regresión, niños HIV positivos, especialmente los que reciben tratamiento con antirretrovirales tipo inhibidores de las proteasas.

• Grupo 3. En riesgo. Presencia de factores de riesgo cardiovascular con evidencia epidemiológica de enfermedad coronaria asociada o no a disfunción cardiovascular después de los 30 años; este grupo requiere las mismas recomendaciones y metas indicadas para la población general. En este grupo se sitúan: enfermedad arterial congénita, enfermedad de Kawasaki sin evidencia de alteración coronaria, y sobrevivientes de enfermedad cancerígena. Vigilar que el valor de LDL-colesterol no supere los 160 mg/dL.



La evaluación de las ApoB y ApoA1 se considera de extremo interés durante la etapa pediátrica, más aún durante la adolescencia, ya que el cociente ApoB/ApoA1 o viceversa posee un alto valor predictivo del grosor de la íntima media carotidea en el adulto. También estos valores son importantes para descartar dislipidemias familiares.

Estudios longitudinales como el Framingham⁽²⁸⁾ han demostrado que las cifras bajas de HDL-C representan un alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el adulto. En niños y adolescentes, se considera para este consenso, un valor bajo de HDL < 35 mg/dL; consensos recientes establecen el nivel mínimo de HDL en 40mg/dL⁽⁹⁾, pero todavía no existe un acuerdo concreto para esta cifra. Se debe detectar la asociación a otros factores de riesgo a corregir tales como

sedentarismo, obesidad, habito de fumar o hipertrigliceridemia. No está aprobado el tratamiento farmacológico en estos casos^(8,9).

El significado de los niveles elevados de triglicéridos (TG) en la niñez y su asociación a enfermedad cardiovascular en la adultez no está claramente establecido. Sin embargo, valores de triglicéridos > 200 mg/dL se relacionan con obesidad y responden bien a la corrección del sobrepeso y sedentarismo. Se recomiendan modificaciones de la dieta con disminución del consumo de grasa y azúcares simples e incremento del consumo de ácidos grasos omega 3 en pescados y alimentos enriquecidos^(9,29).

Valores de triglicéridos por encima de 500 mg/dL sugieren la presencia de una alteración metabólica u hormonal que requiere la evaluación de un especialista. Es importante descartar siempre otras enfermedades secundarias como diabetes, hiperinsulinismo, pancreatitis y otros tipos de dislipidemias como la tipo IV (segunda causa de dislipidemia en niños)⁽²⁸⁾. Si al cabo de 6 meses no se ha logrado la disminución del peso corporal o se mantienen los niveles de $TG \ge 200$ -499 mg/dL el paciente debe ser evaluado por el especialista, sobre todo si el colesterol no-HDL ≥ 145 mg/dL^(9,29).

El síndrome metabólico en niños confiere un incremento significativo para enfermedad cardiovascular, comportándose como un proceso de aterosclerosis acelerada y dislipidemia asociada; algunos estudios han confirmado una fuerte asociación entre la obesidad infantil con el desarrollo de resistencia a la insulina y un incremento del riesgo cardiovascular^(24,29).

El valor normal de triglicéridos⁽⁹⁾, se establece según la edad del paciente pediátrico estudiado:

0–9 años, entre 75 - 100 mg $\ge 10 \text{ años}$, entre 90 - 130 mg

Los valores de colesterol no-HDL—C actualmente se consideran una herramienta importante ya que reflejan el colesterol aterogénico contenido en las lipoproteínas que contienen ApoB. El colesterol no-HDL se ha correlacionado de manera importante con la presencia de aterosclerosis coronaria, sobre todo en adolescentes⁽⁹⁾.

En el estudio Bogalusa los niveles de colesterol no-HDL-C, LDL-C, TC/HDL-C, ApoB, y ApoB/apoA-1 son predictores significativos de la aterosclerosis subclínica en la niñez⁽⁹⁾.

HDL < 35 mg

Iniciar dieta con trestricción de grasas saturadas

Corregir sobrepeso y otros factores de riesgo
Incrementar actividad física

Tratamiento farmacológico

La evidencia como base para la intervención terapéutica en niños con dislipidemia es muy limitada y controversial, las recomendaciones se basan mayormente en consensos de expertos en el tema o en estudios de corto y mediano plazo aleatorios, que se han conducido para el uso de las estatinas^(6,30).

En general, todos los estudios en niños, niñas y adolescentes, sugieren el uso de medicamentos en los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o en los varones púberes mayores de 10 años y en las adolescentes post menárquicas, cuyos niveles de LDL-C persisten elevados tras la falla de las recomendaciones dietéticas previas. Estos pacientes deben presentar un valor de LDL-C > 190 mg /dL o LDL-C > 160 mg /dL asociado a una fuerte historia familiar de enfermedad cardiovascular o a la presencia de dos o más factores de riesgo individual (HDL bajo, tabaquismo, obesidad, hipertensión o diabetes) y sin evidencia de contraindicación para la terapia médica, como enfermedad hepática o miopatías⁽³¹⁾.

Actualmente están definidos los siguientes factores de riesgo⁽⁹⁾:

Factores de riesgo alto

- Obesidad IMC > p97 mórbida, IMC superior 35.
- Tabaquismo activo.
- Hipertensión arterial en tratamiento.
- Enfermedades de alto riesgo (descritas anteriormente).

Factores de riesgo moderado

- Hipertensión arterial que no requiera tratamiento.
- Obesidad IMC \geq p95 < p97.
- HDL-C $< 40 \text{ mg/dl} / 35 \text{ mg/dl} \leftarrow$
- Enfermedades de riesgo moderado (descritas anteriormente).

Los niños que requieren tratamiento farmacológico han de ser manejados por especialistas experimentados en esta área. Ellos demandan controles a largo plazo y el monitoreo estrecho, haciendo énfasis en las interacciones entre los factores de riesgo descritos. Existen varias alternativas farmacológicas en el tratamiento; el medicamento debe ser seleccionado de acuerdo al tipo de dislipidemia, edad del paciente y los posibles efectos secundarios⁽³²⁾.

Desde el año 1992, la FDA aprobó la utilización de diferentes tipos de medicamentos hipolipemiantes para estos niños. Las estatinas siguen como primera opción en aquellos niños que las requieran; se prefiere la utilización a la mínima dosis, con vigilancia de los pacientes y del progreso de su maduración ósea y sexual⁽³³⁾. Vigilar la presencia de calambres musculares y monitoreo periódico de creatin-fosfoquinasa y transaminasas hepáticas; muy estrechamente en pacientes que realizan actividad física intensa, deportes de contacto o levantamiento de pesas. Estudios con diferentes estatinas demuestran excelente reducción de LDL-C con pocos efectos en un periodo de hasta 24 meses sin afectación del crecimiento y maduración cuando se compara con el placebo (34-40).

Se recomienda suspender la medicación si los niveles de transaminasas son tres veces mayores que el límite superior normal o si el paciente presenta dolores musculares persistentes. El uso de las estatinas en adolescentes femeninas sexualmente activas, debe considerarse con cuidado por los riesgos explícitos y por no estar aprobado su uso en el embarazo^(8,9,10).

Las resinas (secuestrantes de ácidos biliares) fueron recomendadas como de primera elección, pero su efectividad es muy baja por lo cual se debe considerar su uso^(8,9). Las resinas bili-ares se combinan con ácidos biliares del intestino, lo que disminuye la circulación enterohepática, y ayudan a la excreción del pool del colesterol. Estos agentes son usados en niños por su baja absorción⁽³¹⁾.

La ezetimiba, un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, aprobado en mayores de 10 años, representa una alternativa en los pacientes de

difícil manejo en virtud de las características de seguridad de este fármaco (escasa absorción y poco riesgo de efectos adversos)⁽⁴¹⁾, sin embargo, no se ha comprobado su eficacia en niños.

Los derivados del ácido fíbrico o fibratos, disminuyen los triglicéridos e incrementan el HDL-C. Sólo se justifica su uso en niños y adolescentes con niveles tan altos de triglicéridos, que presentan alto riesgo de pancreatitis secundaria^(9,29).

Recomendaciones finales

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso aterosclerótico comienza en la niñez. La disminución de los factores de riesgo en el paciente o su intensidad está asociada con la reversión de las anormalidades vasculares en niños, por ello es fundamental la identificación y tratamiento del paciente de alto riesgo. En nuestro país existen pocos datos epidemiológicos para determinar la magnitud del problema.

Un punto importante es el estudio de los padres en el niño con dislipidemia. Las estrategias dirigidas a la reducción de los factores de riesgo, deben incluir a todo el grupo familiar, en lo referente a la adquisición de hábitos de vida saludables.

Es fundamental exaltar a la comunidad en general y a la escolar en especial a la educación preventiva que abarque las recomendaciones para disminuir la presencia de factores de riesgo en nuestra población joven.

Referencias

- Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney W Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998;338:1650–1656.
- Lauer RM, Clarke W. Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia: The Muscatine Study. JAMA 1990; 264:3034-3038.
- Kwiterovich P. Clinical and laboratory assessment of cardiovascular risk in children: Guidelines for screening, evaluation, and treatment. J Clin Lipidol 2008; 2(4): 248–266.
- 4. Strong J, Malcom G, McMahan CA, Tracy R, Newman W, Herderick E, et al. for The pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group (PDAY): Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA 1999; 281-727-735
- 5. McGill H, McMahan A. Preventing Heart Disease in the 21st

- Century: Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. Circulation 2008;117;1216-1227.
- Machado L, Mejías A, Figueroa O, Rojas C. Prevención Cardiovascular en Poblaciones Especiales Niños y Adolescentes. Mujeres. En: Isea JE, Ponte CI, Arocha JI, (eds.). II Consenso Nacional para el Manejo del Paciente con Dislipidemia. ILIB Venezuela. Caracas 2005, pp. 69-75.
- Daniels S, Frank R. Greer and the Committee on Nutrition Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Pediatrics 2008;122;198-208.
- NCEP Expert Panel of Blood Cholesterol Levels in Children and, Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 1992; 89:495-501.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. 2012. Integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: The report of the expert panel. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 202 pp., summ. (73 pp.). NIH Publication No. 12-7486.
- Machado L, Mejías A. Dislipidemia en el Niño, Niña y Adolescente. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). Nutrición Pediátrica. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Panamericana. Caracas 2009, pp. 274-300.
- 11. The DISC Collaborative Research Group. Efficacy a safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the Disc Collaborative Research Group. JAMA 1995; 273:1429-1435.
- Soto I, Boninni J, Martínez E, Millán A, Suárez E, Vargas F. Nutrición del Lactante. Arch Venez Puer Ped 2001; 64: S13-S17.
- Correa C, Castillo C, Leisse P, Ciccone F, Narváez R. Alimentación del Escolar. Arch Venez Puer Ped 2001; 64: S23-S27
- Macias-Tomei C, Dam de Chacón B, Barbella Z, Suárez O, Pagés M, Villarroel M, et al. Recomendaciones de Energía y Nutrientes en Adolescentes. Arch Venez Puer Ped 2001; 64: S28- S34.
- Tolfrey K, Jones A, Campbell I. Lipid-Lipoproteins in Children: An Exercise Dose-Response Study. Med Sci Sports Exerc 2004;36:418-427.
- Kraus W, Houmard J, Duscha B, Knetzger K, Wharton M, McCartney J, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. N Engl J Med 2002; 347: 1483-1492.
- Daniels S. Exercise and Lipids abnormalities. Pediatr Cardiol 1999;20:71-77.
- Janz K, Dawson J, Mahoney L. Increases in physical fitness during childhood improves cardiovascular health during adolescent: The Muscatine Study. J Sports Med 2002;42:83-88.
- Kelly A, Wetzsteon R, Kaiser D, Steiberger J, Bank A, Denguel D. Inflammation, insulin and endotelial function in overweight children and adolescents: The role of exercise. J Pediatr 2004.145:731-736.
- 20. Williams C, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular Health in Childhood. A Statement for Health Professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2002;106:143-160.
- Slade J. Adolescent Nicotine Use and Dependence. Adolesc Med 1993; 4: 305-320.
- Neufeld E, Mietus-Snyder M, Beiser A, Baker A, Newburger J,Shenker I, et al. Passive Cigarette Smoking and Reduced HDL Cholesterol Levels in Children with High-Risk Lipid Profiles. Circulation 1997;96:1403-1407.
- 23. Gidding S, Denninson B, Birch L, Daniels S, Gilman M,

- Lichtenstein A, et al. Dietary Recommendations for children and Adolescents: A Guide for Practitioners.Pediatrics 2006;117: 544-559
- 24. Macías-Tomei C, Maulino N. Obesidad y Sindrome Metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). Nutrición Pediátrica. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Panamericana. Caracas 2009, pp. 241-272
- 25. Méndez Castellano H, Bosch V. Bioquímica: colesterol y triglicéridos. Percentiles según intervalos de edad y sexo. En: H. Méndez Castellano, editor. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela: Proyecto Venezuela. Tomo III. Escuela Técnica Popular Don Bosco. Caracas 1996, pp.1270-1273.
- Aronson L, Morrison J, Daniels S, McCarthy W, Sprecher D. Sensitivity and Specificity of Pediatric Lipid Determinations for Adult Lipid Status: Findings From the Princeton Lipid Research Clinics Prevalence Program Follow-up Study Pediatrics 2006:118.165-172.
- Kavey R, Allada C, Daniels S, Hayman L, Mc Crindle B, Newburger J, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High Risk Pediatrics Patients.. Circulation 2006; 114: 2710-2738.
- Kannel W, Castelli W, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on The Framingham study. Ann Intern Med 1979;90:85-91.
- Manlhiot C, Larsson P, Gurofsky R, Smith R, Fillingham C, Clarizia N, et al. Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice. Pediatrics 2009;123;458-465.
- McMahan C, Gidding S, Malcom G Tracy R, Strong P, McGill H. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research group. PDAY Risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. Pediatrics 2006;118:1447-1455.
- Brian W, McCrindle B, Urbina E, Dennison B, Jacobson M, Steinberger J, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. Circulation 2007; 115: 1948-1967.
- Kavey R, Daniels S et al. American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Circulation 2003, 107:1 562-566.
- Merino de Méndez G. Manejo de las dislipidemias en niños y adolescentes. Arch Venez Puer Ped 2007;70:130-135
- Wiegman A, Hunten B, Groot E, Rodenburg J Bakker H, Buller H, et al Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:331-337.
- 35. De Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, et al. Simvastatin in Children Study Group: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo controlled trial with simvastatin. Circulation 2002; 106: 2231–2237.
- Knipscheer H, Boelen C, Kastelein J, Van Diermen D, Groenemeijer B, Van Den Ende A et al Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hipercolesterolemia. Pediatr Res 1996; 39:867-871.
- Firth J, Marais A, Byrnes P, Fusco R, Bonnici F. Fluvastatin in heterozygous familial hipercolesterolemia. Cardiol Young 2000; 10 (Supp 12):35.
- Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Liacouras CA. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. JAMA 1999;281:137–144,
- Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M, Antikainen M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in children with familial hypercholesterolemia. Clin Pharmacol Ther 2003;74:178-185.
- Avis H, Hutten B, Gagné C, Langslet G, McCrindle B, Wiegman A, et al Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children with Familial Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2010;

55-1121-1126

 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;107:124-128.

Capítulo 9 Dislipidemia en poblaciones específicas

En ciertos grupos poblacionales, las dislipidemias adquieren características distintivas que merecen ser tenidas en cuenta y tres de ellas son descritas en el presente capítulo:

- a. Dislipidemias en el anciano
- b. Dislipidemia en el paciente con HIV
- Dislipidemia en el paciente con enfermedad renal

a) Dislipidemia en el anciano

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de morbimortalidad en la población adulta y esta prevalencia se incrementa con la edad. Esto es en alto grado atribuible al aumento de la carga de factores de riesgo identificados y a la disminución de la capacidad que se tiene de enfrentarse a ellos. Además, la edad también refleja un aumento en la duración del tiempo de exposición a estos factores^(1,2). Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes de la tercera edad son los mismos que influyen en las personas más jóvenes, y se ha comprobado que las ventajas de tratar la dislipidemia también incluyen al grupo de ancianos⁽²⁾.

La senectud produce importantes diferencias en la presentación, en el diagnóstico, en el pronóstico y en la respuesta a la terapia. La meta fundamental en el tratamiento de los pacientes ancianos debe estar enfocada en la prolongación de la vida y la mejoría de la calidad de la misma.

Antecedentes

Las estatinas constituyen un tratamiento fundamental para reducir el colesterol. Su empleo ha demostrado reducir el riesgo de muerte por enfermedad vascular en un amplio número de pacientes, incluidos aquellos que presentan niveles normales o moderadamente elevados de colesterol. Este beneficio se ha establecido sistemáticamente por una multitud de ensayos clínicos aleatorios, a partir con el estudio 4S y en los realizados posteriormente, como prevención primaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, pero con niveles elevados de colesterol⁽³⁾. El estudio *Cholesterol Reduction In Seniors Program* (CRISP) fue una de las primeras experiencias en este grupo de edad (promedio de edad: 71 años) que demostró la posibilidad de modificar favorablemente el perfil lipídico sin menoscabo de la seguridad durante un año de seguimiento⁽⁴⁾. Sin embargo, la mayoría de los mega estudios se ha realizado con escasos pacientes con edad superior a 70 años. Por lo tanto, es válido preguntarse si los beneficios alcanzados con las estatinas en estos ensayos pueden ser extendidos a los pacientes ancianos que se encuentran en la práctica clínica habitual.

En este sentido se diseñó el estudio PROSPER que demostró claramente que el tratamiento con pravastatina redujo en 24% el riesgo de muerte coronaria en pacientes con edades superiores a los 70 años⁽⁵⁾. La conclusión del estudio PROSPER es la demostración que los tratamientos que actualmente se aplican para reducir el riesgo cardiovascular también pueden utilizarse en personas de edad más avanzada con la misma eficacia en términos relativos pero, con beneficios superiores en términos absolutos^(5,6).

Además, el beneficio asociado a pravastatina se logra de forma segura, una ventaja que los expertos valoran especialmente en el tratamiento de estos pacientes, que en la mayoría de los casos necesitan tomar más de un medicamento para controlar otras comorbilidades, como la hipertensión arterial, diabetes, etc⁽⁶⁾.

Además del estudio PROSPER, otros estudios controlados que incluyeron un número considerable de pacientes ancianos con enfermedad arterial coronaria (EAC) demostraron una reducción en los eventos clínicos en los participantes del grupo activo en comparación a los que recibieron placebo^(7,8). El ensayo SPARCL, en pacientes con un evento vasculocerebral reciente pero sin EAC, fue diseñado para determinar si el tratamiento con atorvastatina, reducía la incidencia de un nuevo ictus o ataque isquémico transitorio. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de eventos isquémicos vasculares

cerebrales recurrentes y mas importante aún, mostró claramente una reducción de eventos cardiovasculares mayores, lo cual es una causa importante de muerte en pacientes con un ictus previo⁽⁹⁾.

La dislipidemia es un factor importante para valorar el riesgo de coronariopatías en ancianos. Aunque el impacto del colesterol sérico total tiende a reducirse al avanzar la edad, el cociente colesterol total/HDL-C es un factor predictivo importante y considerado actualmente como la valoración lipídica más eficaz para predecir la enfermedad coronaria, sobre todo en este grupo de pacientes; por lo que el objetivo del tratamiento debe ser mejorar al LDL-C y a las lipoproteínas proaterogénicas expresadas en el colesterol no-HDL^(10,11).

Prevención primaria en el anciano

La prevención primaria de EAC en la población anciana es un objetivo fundamental. Las intervenciones sobre estilo de vida son la primera línea de tratamiento en la prevención primaria de la EAC10. En los primeros estudios de prevención primaria con estatinas, los resultados mostraron que su empleo fue beneficioso aún en los pacientes de edad avanzada^(12,13).

Los datos derivados del análisis de la población anciana del estudio de prevención primaria, JUPI-TER⁽¹⁴⁾ con 5695 participantes con un promedio de edad de 74 años y un rango entre 72 a 78 años, demostraron una reducción relativa del riesgo de un evento del punto final primario del 39% en este grupo de edad en comparación al 49% de disminución obtenido en los menores de 70 años. Sin embargo, visto que el riesgo en los ancianos es mayor, la reducción absoluta fue superior y el número de pacientes a tratar para evitar un evento fue menor; de hecho la intervención en los pacientes mayores es mas efectiva con un NNT de 19 pacientes para reducir un evento cardiovascular mayor en los ancianos versus 29 en los más jóvenes. Las metas de tratamiento de prevención primaria en el anciano no varían a las de otros grupos etarios (ver capítulo 5, tabla 5.1).

Prevención secundaria en el anciano

La prevención secundaria de la EAC con trata-

miento farmacológico en pacientes mayores de 65 años es efectiva y no aumenta los efectos adversos o la mortalidad total^(6,15). Para aquellos con EAC o equivalente de EAC y con edad comprendida entre 65 y 75 años la cifra meta de LDL-C sigue siendo ≤ 70 mg/dL. En estudios como el SPARCL se alcanzaron cifras aùn menores sin presentarse eventos adversos serios⁽⁹⁾. Es importante resaltar que en los pacientes mayores de 75 años, se debe prestar especial atención a las condiciones de comorbilidad y la polimedicación y, en ese sentido, escoger la estatina con el mejor perfil de seguridad como pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina y evitar drogas como la simvastatina que tiene un importante número de interacciones medicamentosas^(6,10,15).

Tratamiento de la dislipidemia en el anciano

Al igual que en pacientes más jóvenes, prevenir la aparición o recurrencia de eventos cardiovasculares es el objetivo fundamental del tratamiento, la reducción de los lípidos séricos es solo una meta intermedia. Desde el inicio del tratamiento, el paciente debe conocer cuál es la meta que se busca alcanzar y la duración de la terapia.

a) Tratamiento no farmacológico. El objetivo central es que el paciente adquiera un estilo de vida saludable, eliminando y/o controlando los factores de riesgo modificables. Esta estrategia es la de mejor relación costo/beneficio y ha demostrado su capacidad de reducir los lípidos séricos en una magnitud similar a la obtenida con la dosis baja de una estatina: descenso del LDL-C entre 10 a 15%, entre 20 y 30% de los triglicéridos con incremento sustancial en el HDL-C, además de un mejor control de las cifras de presión arterial y de la glucemia⁽¹⁶⁾.

Esta modalidad terapéutica se discute ampliamente en el capítulo 4. En el anciano la cesación del tabaquismo (específicamente el ser fumador pasivo) y la actividad física vigorosa y regular por los beneficios adicionales de esta última sobre la salud en general (mayor estabilidad, favorecer el remodelado óseo, retardar la sarcopenia propia del anciano) son elementos claves y que cobran una particular importancia por el impacto que tienen en el bienestar y la prevención global.

b) Tratamiento farmacológico. El paciente anciano posee características peculiares que determinan que los medicamentos tengan una farmacodinamia diferente a la de los adultos de menor edad. Esto también tiene plena validez para los medicamentos hipolipemiantes. La morbilidad múltiple presente con frecuencia en estos pacientes conlleva a observar problemas con el régimen terapéutico, por ejemplo el consumo simultáneo de varios medicamentos incrementa el riesgo de desarrollar interacciones medicamentosas y efectos secundarios. Además, son frecuentes los fallos en el cumplimiento o errores en la administración a consecuencia de las limitaciones propias de la edad⁽¹⁷⁾.

Las áreas problemáticas identificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de fármacos en el paciente anciano son⁽¹⁸⁾:

- a) Polimedicación y prescripción excesiva.
- b) Aumento de la incidencia de efectos adversos
- c) Acción de las drogas alteradas en la vejez.
- d) Mala tolerabilidad a los regímenes medicamentosos.

La modificación de los factores de riesgo en el anciano debe ser conservadora. La estrategia debe tener en cuenta que los pacientes ancianos tienen menor capacidad para metabolizar y excretar los fármacos y que son más vulnerables a los efectos secundarios que los pacientes jóvenes. Debe abordarse de manera conservadora en el paciente anciano con hipercolesterolemia y el juicio clínico del médico debe predominar en la escogencia del tratamiento^(39,41).

Las recomendaciones establecidas en las Pautas Europeas 2011⁽¹⁹⁾ se resumen en la **tabla 9.1**.

Conclusiones

Obviamente, la intervención de lípidos en el paciente anciano es en cierta medida un arte más que una ciencia. La decisión de tratamiento no farmacológico o farmacológico debe basarse en la evaluación del riesgo cardiovascular global del paciente. La terapéutica no se debe negar por motivos de edad.

La hipercolesterolemia en el anciano debe ser

tratada porque no hay razón para privar a personas de edad avanzada pacientes con alto riesgo cardio-vascular y con niveles elevados de colesterol de los beneficios conferidos por el tratamiento con estatinas; sin embargo, deben tenerse en cuenta lo siguiente⁽⁶⁾:

- Cambios fundamentales del proceso de envejecimiento en cada caso,
- Evaluación adecuada de la expectativa de vida
- Selección del medicamento eficaz con bajo riesgo de efectos secundarios.

Pacientes ancianos que probablemente deberían ser tratados:

- 1. Ancianidad joven (≤ 75 años).
- 2. Psicológicamente joven.
- 3. Con enfermedad cardiovascular establecida (Prevención secundaria).
- 4. Mínima o ninguna comorbilidad que limite la calidad de vida y la esperanza de vida.
- 5. Optimista, motivado, no fumador o ex fumador, psicológicamente activo, alto nivel de educación y socialmente activo.

Tabla 9.1. Recomendaciones para el tratamiento de las dislipidemias en el anciano (modificada de las pautas europeas)⁽¹⁹⁾

Recomendación

El tratamiento con estatinas está recomendado en pacientes ancianos con ECV establecida, la meta de tratamiento es la misma que en pacientes más jóvenes.

En pacientes ancianos, en el contexto de un síndrome coronario agudo se mantiene la indicación de atorvastatina 80 mg. Esto debido a la importancia de los efectos anti inflamatorios inmediatos logrados con esta dosis.

A los 6 meses se puede ajustar la dosis siempre y cuando se mantenga la meta de LDL-C ≤70mg/dL.

En prevención primaria, los pacientes ancianos por tener comorbilidades que alteran la farmacocinética, se recomienda comenzar con medicación hipolipemiante a dosis baja y luego subir con precaución hasta alcanzar las metas que son las mismas que en pacientes más jóvenes.

El tratamiento con estatinas debe considerarse en los ancianos libres de ECV, especialmente en presencia de, al menos, un factor de riesgo CV diferente de la edad.

Pacientes ancianos con menor probabilidad de ser tratados:

1. Ancianos mayores (>75 años).

- 2. Psicológicamente viejos.
- 3. Libres de enfermedad cardiovascular.
- 4. Múltiple comorbilidad con pobre calidad de vida y limitada esperanza de vida.
- 5. Anciano fragil.

b) Dislipidemia en pacientes con VIH-SIDA

La dislipidemia es un problema común que afecta a los pacientes infectados con el VIH recibiendo terapia antirretroviral. Los pacientes con VIH pueden tener alteraciones en fases avanzadas de su enfermedad como hipertrigliceridemia y reducción del colesterol total, con descenso del HDL-C, LDL-C, disminución del aclaramiento de triglicéridos y predominio de partículas de LDL-C densas^(20,21).

Sin embargo, mientras que la mortalidad en los pacientes infectados con VIH ha disminuido radicalmente desde el 29,5% en 1995 al 8,8% en 1999, con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART por sus siglas en inglés), El papel de la terapia antirretroviral es suprimir la replicación viral y restaurar la función inmune. pero está asociada con inusuales eventos adversos que incluyen: pérdida de grasa subcutánea (lipoatrofia), obesidad abdominal (lipomegalia), insulinorresistencia e hiperlipidemia.

La estrategia HAART incluye el uso combinado de 2 categorías de fármacos: inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (NRTIs por sus siglas en inglés), y los inhibidores de proteasa (PIs por sus siglas en inglés). Esta terapia intensiva combinada ha resultado excelente para el control de la enfermedad.

La lipoatrofia se caracteriza por pérdida de la grasa subcutánea en la cara, glúteos y extremidades con apariencia de exagerada musculatura, huesos, arterias y venas. La lipohipertrofia está caracterizada por aumento de la grasa dorsocervical (giba de búfalo), aumento de la circunferencia abdominal y de la relación cintura cadera, aumento de las mamas y lipomatosis. Además ha sido descrito un síndrome mixto en pacientes que combinan pérdida y acumulación de grasa en distintas áreas del cuerpo^(22,23). Entre los efectos colaterales con los antirretrovirales, se han descritos: aumento

de colesterol y triglicéridos y desarrollo de resistencia a la insulina (ritonavir, lopinavir e indinavir); aumento de colesterol, y triglicéridos y descenso del HDL-C, probable resistencia a la insulina (nelfinavir, alprenavir, tipranavir).

El problema en estos pacientes es la polifarmacia. Las estatinas pueden ser usadas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, sin embargo la mayoría de los PIs son metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), el cual puede llevar al aumento de los niveles de estatinas y ellas pueden originar toxicidad muscular y esquelética⁽²⁴⁻²⁷⁾.

Los agonistas de PPAR gamma pueden reducir la glicemia y las complicaciones metabólicas relacionadas, ya que pueden revertir los defectos mitocondriales relacionas con HAART⁽²⁸⁻³¹⁾. La hormona del crecimiento aumenta la masa grasa y disminuye los niveles de triglicéridos y grasa visceral en sujetos infectados por VIH, mejorando la redistribución de grasa⁽³²⁾, sin embargo puede promover resistencia a la insulina y no previene la pérdida de grasa corporal.

Aunque aun no ha sido demostrado, es lógico pensar que los beneficios resultantes de las intervenciones que descienden el colesterol pueden ser extendidos a pacientes con VIH. Sin embargo debe considerarse que el tratamiento de las infecciones oportunistas, cáncer y síndrome de desgaste asociado, debe ser prioritario en estos pacientes y que los medicamentos utilizados pueden tener interacciones medicamentosas con los antirretrovirales e hipolipemiantes(33). El aumento del riesgo cardiovascular observado en pacientes con HIV se relaciona no sólo con los efectos colaterales de los antirretrovirales a nivel de los lípidos sino también a acciones directas sobre la vasculatura así como otros factores inflamatorios, inmunes y virales asociados a la propia infección. Es por esto que todo paciente, al ser diagnosticado, debe ser evaluado su riesgo cardiovascular (Figura 9.1)⁽³⁴⁾.

Si los pacientes ya tienen una enfermedad cardiovascular previa, debe intensificarse el tratamiento y en todos debe orientarse la optimización de las metas de los factores de riesgo presentes: diabetes,

hipertensión arterial, dislipidemia, cesación tabáquica, optimización del peso, sedentarismo⁽³⁵⁾.

Recientemente han sido publicados algunos estudios que plantean la posibilidad de que las estatinas al bloquear la activación del Rho-A inducido por la unión del HIV a la célula afectada reduce la velocidad de infección de células sugiriendo efectos anti HIV de las estatinas⁽³⁶⁾.

Efectos del cambio de la terapia antirretroviral. Los pacientes que previamente no han recibido NRTI y no tienen rebote virológico durante el tratamiento pueden beneficiarse del cambio de PI a neviparina o abacavir y esta conducta es preferible al uso de hipolipemiantes. Incluso, algunos estudios recientes sugieren el uso de medicamentos como el atazanavir que, aparentemente, posee menos efectos colaterales sobre el perfil metabólico del paciente^(37,38).

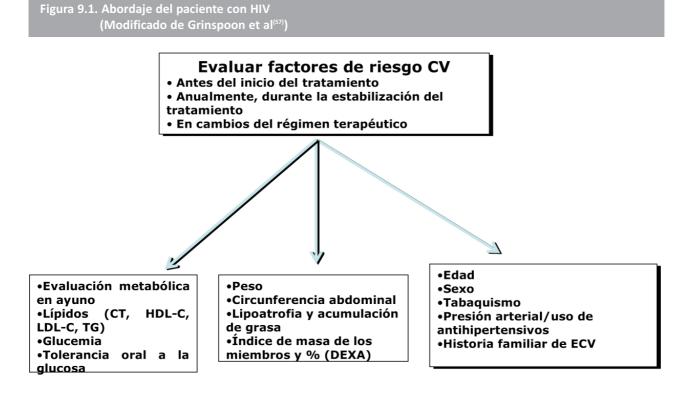
En todos los pacientes debe realizarse (Figura 9.2):

- Perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y HDL-C) con ayunas de 8 a 12 horas previo al inicio de la terapia antirretroviral.
- Calcular el LDL-C y el colesterol no HDL.
- Repetir a los 3, 6 y 12 meses de iniciado HAART.

Tratamiento

Hipercolesterolemia:

- Las estatinas son recomendadas para reducir el LDL-C y colesterol no HDL cuando los TG están entre 200 y 500 mg/dL.
- La ezetimiba puede ser una alternativa válida en caso de intolerancia a las estatinas o como adyuvante para una mayor efecto liporreductor
- Los fibratos tienen su indicación precisa en la hipertrigliceridemia.
- La niacina puede originar insulinorresistencia aún en no diabéticos y no utilizarse en



DEXA: Absorciometría de Rayos X de energía dual

pacientes recibiendo PI o con lipodistrofia.

Hipertrigliceridemia

- Los ácidos grasos omega 3 reducen la síntesis de TG y podrían ser útiles.
- La niacina es efectiva para reducir los TG, pero debe ser evitada si están recibiendo PI o tienen lipodistrofia.

Elección del tratamiento inicial

En el caso de elevación del LDL-C y colesterol no HDL y con TG entre 200 a 500 mg/dL, el tratamiento puede iniciarse con:

- Pravastatina: 20 a 40 mg diarios.
- Rosuvastatina: 10 mg diarios.
- Atorvastatina: 10 mg diarios con monitoreo de la carga viral, pruebas hepáticas y CPK.

Desórdenes refractarios

- Cuando las estatinas son utilizadas en combinación con fibratos debe evitarse el uso de gemfibrozil y preferirse el uso de pravastatina o rosuvastatina.
- En la hipertrigliceridemia severa, refractaria a los fibratos y a las modificaciones del estilo de vida, debe considerarse el uso de omega 3 y/o niacina.

Interacciones medicamentosas

• La simvastatina y la lovastatina no deben ser utilizadas en pacientes que reciben PI o

Figura 9.1. Abordaje del paciente con HIV (Modificado de Grinspoon et al⁽⁵⁷⁾) Perfil lipídico tres a seis meses previo al inicio de la terapia antirretroviral Valorar factores de riesgo 2 = cálculo de riesgo a 10 años Intervención sobre los factores modificables (CTEV) Lípidos elevados a pesar de los CTEV Cambio régimen **Hipolipemiantes** antirretroviral LDL-C elevado TG > 500 mg/dL TG 200-500 mg/dL no HDL elevado Gemfibrozil. Pravastatina fenofibrato Atorvastatina Rosuvastatina CTEV: Cambios terapéuticosdel estilo de vida

- delayirdine.
- La atorvastatina puede ser empleada con precaución y a dosis baja inicial en pacientes bajo tratamiento con PI.
- La pravastatina parece ser segura para asociarse a los PI.
- La fluvastatina también es segura gracias a su conocido metabolismo y la poca interacción con los inhibidores de CYP3A4 y CYP2C9.
- La rosuvastatina, comparte con la pravastatina la característica de ser hidrosolubles, pero tienen solo un 10% de metabolismo por el CYP2C9. Además de su mayor potencia, también parece una alternativa segura aunque faltan estudios que lo demuestren.
- Cualquier estatina puede ser usada con seguridad en los pacientes bajo tratamiento con efavirenz o nebiparina, aunque se requiere de mayor evidencia.

En resumen, tanto los fibratos como rosuvastaina y pravastatina tienen poca interacción con PI; mientras que atorvastatina y la asociación de fibratos con estatinas deben ser usados con precaución y bajo estricto control. Está contraindicado el uso de lovastatina y simvastatina en pacientes que reciben PIs.

c) La dislipidemia en el paciente con enfermedad renal

Los lípidos, son más conocidos por su relación con la enfermedad aterosclerótica y como factores de riesgo para el desarrollo de eventos vasculares cardíacos y/o cerebrales⁽³⁹⁾ y menos conocida es su estrecha relación con el riñón, tanto en su metabolismo como en la producción de efectos secundarios⁽⁴⁰⁾. El riñón normal, interviene en el metabolismo lipídico, a través de la toma de proteínas ligantes de lípidos y hormonas reguladoras lipídicas, mediante la acción del megalín y cubilín en el túbulo proximal y la pérdida de esta función en el curso de la enfermedad renal, pudiera explicar en parte la aparición de la dislipidemia y el incremento de la ateroesclerosis⁽⁴⁰⁾.

Dislipidemia y riesgo renal

El impacto de la dislipidemia sobre la función

renal es mejor conocido a partir de los estudios clínicos realizados con estatinas, donde los pacientes que recibieron estos fármacos mostraron un retardo en la progresión del deterioro de la función renal en comparación al grupo bajo tratamiento con placebo. Entre los mecanismos responsables del daño renal por la dislipidemia se han reconocido a:

- Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas que promueven un mayor daño endotelial en el capilar glomerular.
- La aterosclerosis de las arterias extra e intrarrenales.
- La acumulación de lipoproteínas en el mesangio.
- La reabsorción tubular de proteínas filtradas que inducen fibrosis en el intersticio renal.

Siendo que más de un tercio de los pacientes hipertensos también presenta dislipidemia, es razonable asumir que la asociación de ambas entidades producirán un mayor daño cardiovascular y renal.

La afección renal transcurre desapercibida por muchos años ya que las técnicas comúnmente empleadas para estimar la función renal con frecuencia fallan en detectar pacientes con reducción leve a moderada de la tasa de filtración glomerular (TFG) y la determinación de albuminuria no se realiza consistentemente.

Esta problemática ha dado origen a ecuaciones de fácil uso para estimar la TGF, las cuales le permiten al médico una percepción bastante real de la función renal, son descritas más adelante.

Enfermedad renal primaria

La elevación del colesterol sérico, también está presente en las enfermedades renales primarias, siendo uno de los elementos característicos del síndrome nefrótico, lo cual pudiera explicar el alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, entre los pacientes con dicha afección⁽⁴¹⁾. También se ha establecido, que la dislipidemia del síndrome nefrótico, se relaciona, con la hipoalbuminemia y la proteinuria, elementos imprescindibles de este proceso y que cuando éstas, comienzan a mejorar, en forma simultánea, los niveles séricos del colesterol también descienden⁽⁴²⁾.

Enfermedad renal crónica

La dislipidemia de la enfermedad renal crónica (ERC), se caracteriza por elevación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos, lipoproteína (a) y de las partículas pequeñas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) junto con disminución de los niveles de las lipoproteinas de alta densidad (HDL-C)⁽⁴³⁾.

La dislipidemia aislada, coexiste frecuentemente con otros factores de riesgo cardiovascular que confluyen con la producción de daño renal (hipertensión arterial, obesidad, diabetes). Por otro lado, el deterioro de la función renal contribuye al incremento del riesgo de eventos vasculares.

La ERC, desde sus etapas iniciales, tiene una alta prevalencia de dislipidemia⁽⁴³⁾, y de mortalidad cardiovascular, encontrando que en un período de cinco años, solo el 3% de los pacientes con enfermedad renal en etapa II y III, llegan a requerir tratamiento dialítico (etapa V), pero el 25% fallece por causa cardiovascular⁽⁴⁴⁾.

La velocidad de progresión del deterioro de la función renal también está asociada con la dislipidemia, la cual se ha vinculado con el daño glomérulo tubular presente en la ERC⁽⁴⁰⁾, observándose la misma asociación con el desarrollo y la velocidad de progresión de la nefropatía diabética⁽⁴⁵⁾. En los pacientes en diálisis (etapa 5 de la enfermedad renal), la dislipidemia puede observarse hasta en el 70% de ellos, y las complicaciones cardiovasculares, son la principal causa de muerte de éste grupo de pacientes, teniendo una mortalidad cardiovascular los pacientes entre 20 y 30 años similar a la mortalidad de las personas de 70 años de la población general⁽⁴⁶⁾.

A pesar que la hiperlipidemia, es un hallazgo frecuente entre los pacientes renales, constituyendo así, un factor de riesgo común para el corazón y riñón, llama la atención, el poco uso de las estatinas entre ellos, que tienen un alto riego de tener enfermedad cardiovascular asociada, además, del efecto deletéreo de la dislipidemia en la progresión de la enfermedad renal⁽⁴⁷⁾.

Se ha demostrado, que las estatinas, también

tienen un efecto beneficioso sobre el riñón⁽⁴⁸⁾, que va mas allá de su efecto sobre los niveles séricos de los lípidos y de la disminución de efectos cardiovasculares, como son: 1) disminución de la tensión arterial en pacientes no tratados⁽⁴⁹⁾; 2), potencian el efecto antihipertensivo y antiproteinúrico de los bloqueantes de enzima de conversión de la angiotensina⁽⁵⁰⁾ y de los bloqueantes del receptor AT1 de angiotensina⁽⁵¹⁾.

Estas acciones pleiotrópicas de las estatinas no son más que el resultado del efecto antiinflamatorio e inmunomodulador que mejora la disfunción endotelial y reduce la trombogenicidad sanguínea, estabilizando o reduciendo las lesiones ateroescleróticas^(52,53). También, se ha demostrado en un ensayo clinico el papel protector de las estatinas para desarrollar nefropatía por contraste iodado, aunque dicho efecto, no está totalmente comprobado⁽⁵⁴⁾.

El beneficio de las estatinas sobre la progresión de la enfermedad renal se ha demostrado, aunque con un número pequeño de pacientes o en análisis posterior de estudios clínicos⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾, pero también, se ha planteado la posibilidad de que las estatinas tengan un efecto nocivo sobre el riñón, produciendo proteinuria tubular como expresión de su efecto sobre los sitios donde se reabsorben los lípidos en el túbulo proximal. Esta manifestación de supuesta toxicidad renal⁽⁵⁷⁾, se ha observado que puede ser una complicación de clase y que no debe ser motivo de contraindicar su utilización⁽⁵⁸⁾. También, se ha informado de un efecto protector de estos fármacos sobre los podocitos glomerulares⁽⁵⁹⁾, lo que pudiera explicar así su efecto antiproteinúrico.

La utilización de estatinas en pacientes con disminución de la función renal debe hacerse en forma cuidadosa, ya que se pueden incrementar sus efectos adversos, por lo cual se recomienda una evaluación previa de la función renal antes del inicio del tratamiento, mediante el cálculo estimado de la función renal (depuración de creatinina estimada), a partir de la creatinina sérica utilizando, alguna de las fórmulas existentes, preferiblemente la de Cockcroft-Gault⁽⁶⁰⁾ ya que puede hacerse con calculadora manual (170 – edad X peso / 70 X creatinina sérica en mg/dL, x 0,85 si es mujer); mien-

tras que otras fórmulas como las de la *Modification* of *Diet in Renal Disease* (MDRD)⁽⁶¹⁾ o la más reciente, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)⁽⁶²⁾ necesitan de cálculos matemáticos complejos, aunque existen programas automáticos para ello, disponibles en distintas páginas web (www.senefro.org, www.kidney.org, y www.nephron.com entre otras). Además, diversas pautas internacionales⁽⁶³⁻⁶⁵⁾ recomiendan ajustar la dosis de estatinas según la velocidad de filtración glomerular y evitar su combinación con otros fármacos como los fibratos por el mayor riesgo de rabdomiólisis.

En la **tabla 9.2** se resume la utilización de los diferentes hipolipemiantes de acuerdo al estadio de la ERC.

Tabla 9.2. Dosificación de las drogas para la dislipidemia en pacientes con ERC⁽⁶⁾

	I	Estadio ERC	:	
Droga (mg)	1 a 2	3	4 a 5	Trasplante
Atorvastatina	10 a 80	10 a 80	10 a 80	10 a 20
Fluvastatina	20 a 80	20 a 80	10 a 80	10 a 80
Pravastatina	20 a 80	20 a 40	10 a 20	10 a 20
Rosuvastatina	10 a 40	10 a 20	5 a 10	5
Simvastatina	20 a 80	10 a 40	10 a 20	5 a 20
Ezetimiba	10	10	10	؛ ؟
Gemfibrozil	1200	1200	1200*	1200
Fenofibrato	96	48	0	0
Ácido nicotínico	2000	2000	1000	¿ ؟

^{* 600} mg en caso de diálisis peritoneal ambulatoria 1200 mg en el caso de hemodiálisis

Pacientes en diálisis

Hemodiálisis, en estos pacientes, donde la enfermedad cardiovascular, es la primera causa de muerte, se conoce que apenas el 11% reciben estatinas como parte de su tratamiento regular y en los pacientes que las usan, se ha obtenido una disminución de los eventos cardiovasculares, observándose hasta un 23% menos de riesgo de muerte cardiaca⁽⁶⁷⁾.

Sin embargo, en dos estudios controlados en pacientes en diálisis no se obtuvo un impacto

significativo sobre los puntos finales primarios^(68,69) y esta falta de respuesta, se ha tratado de explicar, por lo tardío del inicio del tratamiento con estatina, por la selección de los pacientes, la alta tasa de abandonos y el bajo poder estadístico para detectar el impacto del tratamiento sobre muertes no coronaria⁽⁷⁰⁾. Aunque estas consideraciones no justifican indicar estatinas en los pacientes en hemodiálisis, tampoco parece estar justificado, suspender el tratamiento a los pacientes que reciben estatinas desde antes de su ingreso a diálisis⁽⁷⁰⁾.

Diálisis peritoneal. Empleando líquidos ricos en glucosa (Concentración entre 1,5 y 4,5 gramos%) se le ha atribuido un papel de mayor aterogénesis que la hemodiálisis y también el uso de estatinas ha sido muy limitado, por lo que no está bien establecido su papel protector entre éstos pacientes⁽⁷¹⁾.

Trasplante renal. En el postrasplante renal, las estatinas también han probado ser beneficiosas en la prevención de eventos cardiovasculares, pero no en la prevención de rechazos⁽⁷²⁾.

En la **tabla 9.3** se resumen las alteraciones de lípidos y lipoproteínas en las diferentes nefropatías y el tratamiento sugerido.

En conclusión, las estatinas, no sólo tienen un efecto cardioprotector, sino también un efecto renoprotector, por lo tanto, deben incluirse en el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal, desde las las etapas iniciales de la insuficiencia renal, como una medida adicional para retardar la progresión de la enfermedad y disminuir las complicaciones cardiovasculares.

En estadios avanzados de la enfermedad renal la situación es distinta, los estudios clínicos randomizados realizados en pacientes en diálisis tanto peritoneal como hemodiálisis no han logrado demostrar que el uso de estatinas tenga efectos favorables en: eventos CV, mortalidad total o cardiaca y enfermedad renal por lo que en estos pacientes el uso de estatinas no está recomendado.

Tabla 9.3.Alteraciones de lípidos y lipoproteínas y terapias respectivas en enfermedad renal⁽⁷³⁾

	pectivas en emen	nicada iciidi	
Nefropatía	Lípidos	Lipoproteínas	Tratamiento
	Hipertrigliceride mia Niveles de CT normal o ligera- mente bajo	LDL↔o↓	1. Cambios terapéuticos en el estilo de vida
Enfermedad renal crónica	23,0	HDL ↓	2. Estatinas para reducir LDL a la meta <100 mg/dL 3. Fibratos,
		VLDL ↑	ácido nicotínico y ezetimiba en adición a esta- tinas
Síndrome	Hipercolesterole mia	LDL ↑	1. Estatinas para reducir LDL a la meta <100 mg/dL 2. Fibratos,
nefrótico	Hipertrigliceride mia	HDL ↓	ácido nicotínico y ezetimiba en adición a esta- tinas
		VLDL↔o↑	
	Hipertrigliceride mia Niveles de CT	LDL⇔o↓	 Estatinas con excreción renal limitada Ezetimiba
Hemodiálisis	normal o ligera- mente bajo	HDL ↓	adicional a estatina 3. Ácidos gra-
		VLDL ↑	sos omega-3 en dislipidemia mixta Evitar fibratos es pacientes urémicos
Diálisis	Hipercolesterole mia	LDL ↑	1. Estatinas para reducir LDL a la meta <100 mg/dL
peritoneal	Hipertrigliceride mia	HDL↓ VLDL↑	0 , **
Trasplante renal	Hipercolesterole mia	LDL ↑	1. Estatinas para reducir LDL a la meta <100 mg/dL
	Hipertrigliceride mia	HDL ↔o↑	2. Ezetimiba adicional a estatina
		VLDL ↑	

Referencias

- Lasses y Ojeda LA, Torres Gutiérrez JL, Salazar E. Dislipidemia en el anciano. Arch Cardiol Mex 2004; 74: 315-326.
- Kannel WB. Riesgo cardiovascular global en ancianos. Cardiovascular Risk Factors 2000; 9:217-225
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Ramdomised trial for cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (4S). Lancet 1994;344(2):383-89.
- LaRosa JC, Applegate W, Crouse JR III, et al. Cholesterol lowering in the elderly. Results of the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) pilot study. Arch Intern Med 1994;154:529–39.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-30.
- Steg G, Tissot CM. Statins in the elderly: what evidence of their benefit in prevention? Arch Cardiovasc Dis. 2010;103:61-65.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349—57.
- Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. Ann Intern Med 1998;129:681—89.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatina after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
- 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.
- Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2009;53:316-22.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301–307.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615–622.
- Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. Ann Intern Med 2010;152:488-96,
- Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51:37-45.
- Aguilar SCA, Gómez PFJ, Lerman GI, Vázquez CC et al. Diagnostico y Tratamiento de las Dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición. Rev Endocrinol Nutr 2004;12:7-41.
- Shah K, Rogers J, Britigan D, Levy C. Clinical inquiries. Should we identify and treat hyperlipidemia in the advanced elderly? J Fam Pract. 2006;55:356-357.
- Organización Mundial de la Salud. The world medicines situation. 2004. Disponible en: http://w3.whosea.org/linkfiles/reports_World_Medicines_situa-

- tion.pdf
- 19. Reiner Z, Catapano AL, 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;32:1769–818.
- Grunfeld C. Lipids, Lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in HIV syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 74:1045-52.
- Feingold K. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000;76:1423-27.
- Benito,E, Llacer,P. Abnormal body fat distribution and type of antiretroviral Therapy as predictor of CV disease risk in HIVinfected patients. Clin Med North Am 2004; 122:721-26.
- Del Real G, Jimenez S. Statins inhibit HIV-1 Infection by downregulating Rho activity. J Exp Med 2004; 200:541-47.
- Andrew M. HIV-related lipodystrophy and related factors. Atherosclerosis 2003;174:1-10.
- Patrick M, Tchamgoue,S. Atherogen lipid profile in HIV-1-infected Patients with lipodystrophy syndrome. Eur J Int Med 2000:11:257-63.
- Fichtenbaum C, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T et al; NIAID AIDS Clinical Trials Group. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS. AIDS 2002;16:569-77.
- Aboulafia D. Simvastatin-induced rhabdomyolysis in an HIVinfected patient with coronary artery disease. AIDS 2002;14:13-18.
- Landauer N. Disorders of lipids and glucose metabolism. Longterm adverse effects of antiretroviral therapy. MMW Fortschr 2002;144:16-18.
- Hsyu PH, Schultz M. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3445-50.
- Melroe H. Intervention for hyperlipidemia associated with Protease Inhibitors. JANAC 1999;10:55-68.
- Colagreco J. Cardiovascular considerations in patients treated with HIV Protease Inhibitors. JANAC 2004;15:30-41.
- 32. Ducobu J. Lipids and AIDS. Rev Med Brux 2000; 21:11-17.
- 33. Sherer R. HIV, HAART, and hyperlipidemia: balancing the effects. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;34 Suppl 2:S123-29.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005;352:48-62.
- Stein, J, Prevention strategies for cardiovascular disease in HIVinfected patients. Circulation 2008;118:e54-e60
- Tebas P. Management of Metabolic Complications. The 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 10-14, 2003; Boston, Mass. Abstract No. 732.
- Giordano P. Extended-use atazanavir controls HIV without inducing dyslipidemia. J Acquir Immune Defic Syndr 2004;36:684-92.
- 38. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT et al; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis 2003;37:613-27.
- 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;326:1413-29.
- Moestrup SK, Nielsen LB. The role of the kidney in lipid metabolism. Curr Opin Lipidol 2005;16:301-306.

- Crew RJ, Radhakushman J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. Clinical Nephrology 2004:62:245-59
- Shakar A, Moss SE, Klein BEK, Wong TY. The relationship between albuminuria and hypercholesterolemia. J Nephrol 2004:17:658-65.
- Farbakhsh K, Kasiske BL. Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. Med Clin N Am 2005;89:689-99.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow- up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 2004;164:659–63.
- 45. Chen HC, Guh JY, Chang JM, Hsieh MC, Shin SJ, Lai YH. Role of the lipid control in diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl 2005;94:S60-S62.
- Foley RN, Parfrey PS and Srnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32:S112-S119.
- Seliger SL, Stehman-Bren GO. Are HMG-CoA reductase inhibitors underutilized in dialysis patients. Seminars on Dialysis 2003, 16: 179-185
- 48. Afzali B, Haydar AA, Vinen K, Goldsmith DJ. Beneficial effects of statins on the kidney: the evidence moves from mouse to man. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1032-1036.
- Seliger SL, Weiss NS, Gillen L et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. Kidney Int 2002;61:297-304.
- Borghi C, Veronesi M, Prandin MG, Dormi A, Ambrosioni E. Statins and Blood pressure regulation. Curr Hypertens Rep 2001;3:281–88.
- 51. Egido J, Ruiz-Ortega; Muñoz-García B et al. Efectos vasoprotectores de las estatainas y los bloqueantes de la angiotensina II en la ateroesclerosis. Nefrología 2005;25:suppl 2:117-28.
- 52. Nickenig G. Should Angiotensin II receptors blockers and statinas be combined?. Circulation 2004;110:1013-1020.
- Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Egido J. Anti Inflammatory and immunomodulatory effects of statins. Kidney Int 2003;63:12-23.
- Zhang T, Shen LH, Hu LH and He B: Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analisys. Amm J Nephrol 2011;33:344-351.
- Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-Hidroxy-3-Methylglutaryl Coenzime A Reductase inhibitors on renal function. Am J Kidney Dis 2004;45:2- 14.
- 56. Tonelli M, Moye L, Sacks SM et al; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Effects of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol 2003;14:1605-1613.
- Bianchi S, Bigassi R, Caiazza A, Campese VM: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. Am J Kidney Dis 2003 41: 565-70.
- 58. Vidt DG, Cressman MD, Harris S et al: Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. Cardiology 2004 102: 52-60.
- Verhults A, D' Haese PC, De Broe MC. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. J Am Soc Nephrol 2004;15: 2249-57.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31–41.
- 61. Woodhouse S, Batten W, Hendrick H, Malek PA. The glomerular filtration rate: an important test for diagnosis, staging, and treatment of chronic kidney disease. Lab Medicine 2006; 37:244-46.
- 62. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604-12.
- 63. ACC/AHA/NHLBI: Clinical advisory on the use and safety of

- statins. J Am Coll Cardiol 2002;40:567-72.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. III. Treating Dyslipidemias. Am J Kidney Diseases 2003;41(suppl 3): S39-S58.
- 65. Fernández-Vega F: Terapéutica hipolipemiante en pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrología 2004 24 (suppl 6): 114-26.
- Molitch ME: Management of dyslipidemia in patients with diabetes and chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1090-99
- Agarwal R. Statin induced proteinuria: Renal injury or renoprotection. J Am Soc Nephrol 2004;15:2502-503.
- Wanner C, Krane V, März W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238-48.
- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Banister K, Beutler J et al for the AURORA study Group: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009;360:1395-407.
- Shurraw S, Tonelli M. AURORA: Is there a role for statin therapy in dialysis patients? Am J Kidney Dis 2010;55: 237-240.
- Habib AN, Baird BC, Leypldt JK et al: The association of lipid levels with mortality in patients on chronic peritoneal dyalisis. Nephron Dial Transplant 2006;21:2881-92.
- Lentine KL, Brennan DC. Statin use after renal transplantation: A systematic quality review of trial-based evidence. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2378-86.
- Lacquaniti A, Bolignano D, Donato V, Bono C, Fazio MR, Buemi M. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. Kidney Blood Press Res 2010. 33:100-110.

Capítulo 10 Dislipidemias en la mujer

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en la mujer, en el mundo, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁾. Los factores de riesgo para ECV son comunes para ambos géneros, aunque entre las mujeres se ha descrito una alta prevalencia⁽²⁾, especialmente las alteraciones del perfil lipídico definidas por niveles elevados de LDL-C y triglicéridos (TG), adicional a niveles bajos de HDL-C; estos cambios tienen un mayor impacto entre las mujeres con alto riesgo cardiovascular, como aquellas con ECV previa, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad renal crónica o riesgo absoluto de ECV a 10 años >20% de acuerdo a la escala de Framingham⁽³⁾.

La influencia hormonal sobre los lípidos en las mujeres, es compleja. En las diferentes etapas de la vida, los lípidos presentan algunas diferencias respecto a los hombres:

a. Niñas y adolescentes. Los niveles de lipoproteínas en niñas y niños son similares y las diferencias emergen en la pubertad: la

- concentración de HDL-C en la mujer es, aproximadamente, 10 mg/dL mayor respecto a su contraparte masculina⁽⁴⁾ (ver capítulo 8).
- b. Embarazo. Los niveles de lípidos séricos, lipoproteínas y apolipoproteínas, son modificados por cambios hormonales que ocurren en la madre (elevación de insulina, progesterona, 17-β estradiol y lactógeno placentario humano) durante el embarazo, con aumento de los niveles de triglicéridos y LDL-C (figura 10.1)⁽⁵⁾. No tienen relación con riesgo CV aumentado ni durante el embarazo ni después de este por lo cual no se deben tratar.

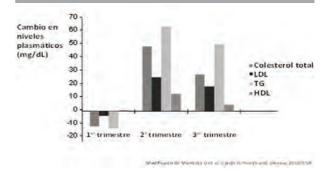
Otros factores como aumento de peso, nutrición de la madre, niveles de lípidos previos al embarazo y complicaciones médicas del embarazo (diabetes mellitus gestacional (DMG), trastornos hipertensivos en el embarazo) pueden afectar significativamente el metabolismo de los lípidos y los niveles plasmáticos⁽⁵⁾.

El colesterol total (CT) aumenta aproximadamente 40% durante el embarazo y regresa a niveles previos un año después del parto. El LDL-C demuestra un patrón similar, con aumento, aproximadamente, del 23%, pero los valores aún después del año continúan bajando a niveles inferiores que previos al embarazo. Los TG pueden llegar a duplicar su valor en la mujer gestante. El HDL-C aumenta con un pico en el segundo trimestre y empieza a declinar hasta un año después del parto; en embarazos posteriores cada vez es menor el aumento del nivel de HDL-C(5). En mujeres con condiciones como tolerancia anormal a la glucosa y DMG, en comparación con las normoglucémicas, tienen un perfil lipídico más aterogénico por tres meses postparto, caracterizado por aumento del LDL-C y Apo B⁽⁶⁾. La paridad puede tener implicaciones en la declinación de los niveles de HDL-C, hasta 10 años después del embarazo, independientemente del peso, adiposidad central y cambios de hábitos (figura 10.2)⁽⁵⁾.

pausia, las lipoproteínas varían durante el ciclo menstrual⁽⁴⁾. Los niveles de LDL-C y colesterol no-HDL son menores en las

mujeres jóvenes y adultas que en hombres de la misma edad. Paralelamente al aumentar el LDL-C con la edad en la mujer, la Lp(a) también se eleva, mientras que permanece constante en el hombre⁽⁴⁾. Las diferencias en los niveles de HDL-C se mantienen aún en hombres y mujeres con EAC, quienes tienen la tendencia a poseer una concentración de HDL-C menor que aquellos sin EAC⁽⁴⁾. Un número considerable de mujeres con EAC muestran niveles de HDL-C iguales o mayores a 60 mg/dL⁽⁴⁾.

Figura 10.1. Variación del perfil lípido surante el embarazo



Terapia hormonal

Anticonceptivos hormonales (AH). Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos asociadas al uso de anticoncepción hormonal (AH) han sido motivo de preocupación por el aumento del riesgo cardiovascular.

Efectos sistémicos de estrógenos (Est) y progestágenos (Prg) usados en AH y su impacto sobre el metabolismo lipídico

Los receptores de estrógenos se encuentran prácticamente en todos los tejidos del organismo. En los modelos animales previenen la aterosclerosis interactuando con receptores específicos en las células endoteliales y del miocardio, tienen acción antioxidante y reparadora del daño endotelial. Estos receptores en el sistema cardiovascular se modulan por una respuesta rápida vasodilatadora a través de la vía del óxido nítrico y una respuesta de efecto más larga por vía genómica que promueve el crecimiento celular e inhibe la proliferación de

células del músculo liso vascular. Reducen la oxidación y la unión del LDL-C al macrófago, así como la agregación plaquetaria por incremento de la actividad de la ciclooxigenasa⁽⁷⁾.



Hasta ahora todos los anticonceptivos orales combinados (AOC) comercializados utilizaban como estrógeno el etinil estradiol (EE), y se diferenciaban solo en el progestágeno. El EE administrado por vía oral a dosis iguales o mayores de 50µg produce un incremento significativo y mantenido de las proteínas hepáticas, entre las cuales se incluyen las proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG), de cortisol (CBG), de hormonas tiroideas (TBG), factores de coagulación, angiotensinógeno, así como la renina proveniente del riñón⁽⁸⁻ 11). Recientemente existen nuevos anticonceptivos orales que contienen como estrógeno el valerato de estradiol (VE) y el 17-β estradiol. El efecto sobre la función hepática del estradiol es menor que el del EE, induciendo menores cambios en lípidos, lipoproteínas y en los factores de coagulación(12,13).

Los componentes progestacionales^(11,14) inicialmente fueron los derivados de la 19 nortestosterona (19 N), los cuales por su acción androgénica intrínseca antagonizan en forma variable el efecto de los estrógenos; mientras mayor sea el poder androgénico, más pronunciados serán los cambios negativos sobre las lipoproteínas protectoras. Los proghestágenos que acompañan los AH, o los anticonceptivos de sólo progestágenos tienen menor influencia sobre el perfil lipídico, salvo aquellos

que por su efecto androgénico, pueden reducir el HDL-C y la apolipoproteína A, con menos cambios en el LDL-C y apolipoproteína B. Los progestágenos anti-androgénicos, como la drospirenona, producen aumento del HDL-C con poca acción sobre el LDL-C. La mayoría de los AOC al suprimir los andrógenos ováricos aumentan la SHBG, reduciendo las fracciones libres de andrógenos y el efecto androgénico de algunas progestinas^(11,13,14).

Los avances en la anticoncepción oral con dosis de estrógenos hasta 10 veces menores⁽¹⁵⁾ y la introducción de nuevos progestágenos con menor efecto androgénico y efecto antimineralocorticoide, han disminuido significativamente la influencia de estos esteroides sobre el metabolismo lipoproteico⁽¹⁶⁾. Revisiones actuales reportan cambios mínimos del perfil lipídico, los cuales probablemente no contribuyan con el aumento de riesgo cardiovascular⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Aplicación clínica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2009⁽¹⁹⁾, publicó los criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos en diversas patologías, estableciendo las siguientes categorías:

Categoría 1: No hay restricción para el uso del método anticonceptivo,

Categoría 2: Las ventajas de usar el método generalmente superan a los riesgos teóricos o probados,

Categoría 3: Los riesgos teóricos o probados usualmente sobrepasan a las ventajas de usar el método.

Categoría 4: Representa un riesgo inaceptable para la salud si se utiliza el anticonceptivo (i.e. el anticonceptivo está contraindicado).

Desde el punto de vista práctico, en las categorías 1 y 2 se pueden emplear, no así en las categorías 3 y 4. En relación a AH y dislipidemias en la **Tabla 1** se muestran las categorías correspondientes a cada tipo de anticonceptivo.

Según la OMS las hipertrigliceridemias de 500-1.000 mg/dL y de más de 1.000 mg/dL son categorías 3 y 4. En las hipertrigliceridemias moderadas es preferible usar las combinaciones

con dosis bajas de Est o AOC con estrógenos como el estradiol, acompañado de progestágenos de las últimas generaciones. Los AOC con dosis <30μg y progestágenos de tercera y cuarta generación son considerados por la OMS como categoría 3 en hipertrigliceridemias⁽¹⁹⁾. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos⁽²⁰⁾ elaboró unas directrices para la prescripción de AO en mujeres con condiciones médicas especiales, y en el caso de dislipidemias, recomienda: Si el LDL-C > 160 mg/dL o con múltiples factores de riesgo cardiovascular se deben usar métodos contraceptivos no hormonales.

Terapia de reemplazo hormonal (TRH). El nivel de CT en mujeres postmenopáusicas tiene un pico entre los 55 a 65 años de edad, cerca de una década más tarde que en el hombre⁽²¹⁾. En general, la TRH reduce los niveles de LDL-C y Lp(a) con incremento del HDL-C y TG. El incremento en esta última fracción es más pronunciado con la monoterapia con estrógenos y puede estar asociado con el enriquecimiento de las partículas de LDL-C con TG y con cambios adversos en su forma y mayor aterogenicidad⁽⁴⁾. La terapia con progestinas tiende a atenuar la elevación de los TG, pero también aminora el incremento en HDL-C inducido por la suplementación con estrógenos. Por otro lado, los polimorfismos del receptor estrogénico están íntimamente unidos a la magnitud de la respuesta del HDL-C a la TRH. Si bien los efectos sobre las lipoproteínas podrían atenuarse con formulaciones de dosis baja, los cambios en el perfil lipídico con la TRH no se traducen en ningún efecto benéfico en los desenlaces cardiovasculares, como ha sido demostrado en los estudios controlados con placebo en prevención primaria y secundaria(22,23), por lo tanto la TRH no es recomendada en prevención CV en la mujer⁽²⁴⁾.

Tratamiento de la dislipidemia en la mujer

Varios estudios han evaluado el impacto de la terapia hipolipemiante en prevención primaria y secundaria de ECV, pero pocos han incluido mujeres, usualmente en número reducido y los resultados no han sido reportados separadamente por género⁽²⁴⁾.

El meta análisis más reciente del CTT (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*) indica que el beneficio, en general, es similar entre hombres y mujeres⁽²⁵⁾.

Prevención primaria⁽²⁴⁾. La evidencia del efecto protector de la terapia hipolipemiante en pacientes con riesgo alto sin ECV previa ha sido demostrada en hombres, pero tal evidencia es menos contundente en la mujer; un meta análisis reciente que incluyó un grupo importante de mujeres en el estudio JUPITER, reportó 12% de reducción de riesgo relativo (RRR) de mortalidad total con uso de estatinas.

Prevención secundaria⁽²⁴⁾. Hay más datos disponibles que avalan el uso de terapia hipolipemiante en mujeres. El meta análisis del CTT⁽²⁵⁾ indica el beneficio en hombres y mujeres, por lo tanto, en prevención secundaria, está formalmente indicado (de no haber contraindicación) la terapia con estatinas, con las mismas recomendaciones y metas terapéuticas que para los hombres⁽²⁴⁾. Datos adicionales aporta el estudio TNT⁽²⁶⁾, que demuestra el beneficio de dosis alta de estatinas comparada con dosis baja, en RRR de eventos CV mayores en hombres y mujeres con EAC estable.

El rol de otras drogas reductoras de lípidos que no sean estatinas en prevención primaria y secundaria de EAC en mujeres permanece indeterminado, en particular acido nicotínico, ezetimiba y fibratos, solos o en combinación con estatinas⁽²⁴⁾.

Tabla 10.1. Criterios de la OMS y tipo de anticoncepción en la dislipidemia								
	AOC	PARCHE	ANILLO	IC	АОР	IP AMPD/NET	Implantes LNG/ETN	DIU/LNG
Dislipidemia conocida	2/3	2/3	2/3	2/3	2	2	2	2

AOC: anticonceptivo oral combinado IC: inyectable combinado AOP: anticonceptivo oral de progestágenos solo IP: inyectable de progestágeno DIU/LNG: Dispositivo intrauterino/ levonorgestrel

Estrategias terapéuticas actuales para el tratamiento de dislipidemias en la mujer⁽²⁷⁾:

No existe ninguna diferencia en términos generales en relación con las recomendaciones del tratamiento de las dislipidemias en las mujeres en relación con los hombres, pero existen ciertas particularidades a tomar en cuenta:

- Tratamiento con estatinas para prevención primaria de EAC en mujeres con alto riesgo.
- II) Las estatinas están indicadas en prevención secundaria en mujeres con las mismas indicaciones y metas a las establecidas en hombres.
- III) En las mujeres en las cuales se planifica utilizar ACO debe solicitarse un perfil lipídico previo a su indicación y vigilarse el perfil lipídico durante su uso si existe se evidencia dislipidemia hay que ceñirse a las recomendaciones de la OMS, (ver tabla 10.1).
- III) No administrar drogas reductoras de lípidos cuando se esté planificando embarazo, durante el embarazo y en el período de lactancia.
- IV) No hay ninguna indicación de TRH como tratamiento de las dislipidemias en la mujer post menopaúsica.

Conclusiones

Las dislipidemias son un factor de riesgo CV, razón por la cual las mujeres deben ser tratadas de acuerdo a las normas actuales, reconociendo las limitaciones existentes en la inclusión de las mismas en muchos de los grandes estudios clínicos, tanto en prevención primaria como secundaria. Implementar medidas no farmacológicas y farmacológicas que permitan tratamientos más eficientes.

Referencias

- 1. www.who.int.
- Wenger N. Preventing cardiovascular disease in women: An update. Clin Cardiol 2008;31:109–13.
- Mosca L, Merz NB, Blumenthal R, Cziraky MJ et al. Opportunity for intervention to achieve American Heart Association Guidelines for optimal lipid levels in high-risk women in a managed care setting. Circulation. 2005;111:488-93.
- Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. J Am Coll Cardiol 2005;46;1628-35.
- Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. Lipids Health Dis 2010;9:58.

- Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: Implications for future cardiovascular Risk. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4345-53.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999;340:1801-11.
- Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen J Clin Invest 1999:103:401-406.
- Kitazawa T, Hamada E, Kitazawa K, Gaznabi AK. Non-genomic mechanism of 17 beta-oestradiol-induced inhibition of contraction in mammalian vascular smooth muscle J Physiol 1997;499:497-511.
- Pizzi R, Caminos R, Febres F, Gil S, Vázquez N, Velásquez E, Lilue M. Aspectos metabólicos de los anticonceptivos orales en anticoncepción oral 2006. Bajares M, Molina R, Pizzi R editores. Editorial TIPS, Caracas 2007:29-46.
- Fernández M, Pizzi R, Bajares M. Anticonceptivos orales y factores de riesgo cardiovascular en Enfermedad Cardiovascular en la mujer. Sánchez M, Isea J, Pizzi R, Bajares M, Ablan K, Castro N editores. Editorial 2MINDS Production. Caracas. 2011 p:223-229.
- 12. Astedt B, Svanberg L, Jeppson S, Liedholm P et al. The natural oestrogenic hormone oestradiol as a new component of combined oral contraceptives. Br Med J 1977;1(6056):269.
- 13. Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. Contraception 2010;81:8-15.
- Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. Maturitas 2004:47:277

 – 83.
- Speroff L, Fritz MA. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. 7º ed en inglés 2º ed en español.Madrid: Wolters Kluwer Health España SA, 2006;371-373.
- 16. Oelkers W, Foidart J, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-angiotensin system, body weight, blood pressure, glucose tolerance and lipid metabolism. J Clin Endoc Metab 1995; 80:1816-21.
- Szlendak-Sauer K, Radowicki S, Skórzewska K. The impact of a new low dose oral contraceptive containing drospirenone on lipid profile, carbohydrate metabolism and hepatic function. Ginekol Pol 2009;80:99-102.
- Burke AE. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. Am J Obstet Gynecol 2011;205:S14-17.
- OMS. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fourth Ed, 2009;
 www.who.int/reproductivehealth/publications/family planning.
- 20. ACOG practice bulletin No 73: Use of hormonal contraceptive in
- women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol 2006:107:1453-72.

 21. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C,
- Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:994–1005.
- Bittner V. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease. Expert Opin Pharmacother 2009;10:2041-2053.
- Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD004143.
- 24. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, 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;32:1769-818.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81.
- 26. Wenger N, Lewis SJ, Welty FK, Herrington DM, Bitter V. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the Treating to New Targets (TNT) study. Heart 2008;94:434-39.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ et al for the Expert Pannel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. Circulation 2007;115:1481-1501.

	Acrónimos de los estudios clínicos citados en el texto
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AFCAPS/TexCAP	S Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ALLIANCE	Aggressive Lipid Lowering Initiation Abates New Cardiac Events Study
ALLHAT	American Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm
ASTRONOMER	Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin
AVERT	Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Study
A to Z	Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes. Phase Z of the A to Z Trial
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CARE	Cholesterol And Recurrent Events
CRIPS	Cholesterol Reduction In Seniors Program
GREACE	Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FLORIDA	FLuvastatin On RIsk Diminishing after Acute myocardial infarction
GUSTO	Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries
HHS	Helsinski Heart Study
HPS	Heart Protection Study
IDEAL	Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering trial
JUPITER	Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LIPID	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease
LRC-CPPT	Lipid Research Clinics-Coronary Prevention
MIRACL	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering
ORIGIN	Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention
PACT	Pravastatin in Acute Coronary Treatment Trial
PRINCESS	The PRevention of Ischemic EveNts by Early Treatment of CerivaStatin Study
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PROVE IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22
PURSUIT	Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin (Eptifibatide) Therapy
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
SALTIRE	Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression
SEAS	Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
POST-CABG	Post- Coronary Artery Bypass Graft
TNT	Treating to New Targets
VA-HIT	Veterans Affairs-High Density Lipoprotein Intervention Trial
WOSCOPS	West Of Scotland Coronary Prevention Study
-	