Atención Primaria de Calidad

GUÍA de BUENA PRÁCTICA CLÍNICA en *Dislipemias*

OMC ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Atención Primaria de Calidad

Guía de Buena Práctica Clínica en *Dislipemias*

Coordinadores Dr. Francisco Toquero de la Torre
Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.

Dr. Julio Zarco Rodríguez
Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del IMSALUD.
Profesor Honorífico de la Facultad de Medicina de la UCM.

Asesor en la especialidad Dr. Lluís Masana Marín
Jefe de Servicio de Medicina Interna.
Catedrático de Medicina Interna Hospital Universitario Sant Joan.
Universidad Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

Autores Dr. Isidro López Rodríguez
Médico de Atención Primaria.
U.A.P. Begonte. Lugo.

Dra. M.ª del Pilar Rodríguez Ledo
Médico de Familia en la Unidad de Atención Primaria de Seoane de Caurel.
Lugo.

Dra. Ana de Santiago Nocito
Médico de Familia. Centro de Salud de Meco.
Consultorio de los Santos de la Humosa.
Madrid.
IMS. Área 3 de Atención Primaria.

OMC ORGANIZACIÓN MÉDICA COLEGIAL DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

© IM&C, S.A.
Editorial: International Marketing & Communications, S.A. (IM&C)
Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73. e-mail: imc@imc-sa.es

Prohibida la reproducción, por cualquier método, del contenido de este libro,
sin permiso expreso del titular del copyright.

ISBN: 84-688-6715-2
Depósito Legal: M-24033-2004

ÍNDICE

Prólogos 5-7

Introducción 9

Bases metabólicas de las dislipemias 11

Definición, clasificación
y epidemiología de las dislipemias 17

Promoción de la salud 23

Abordaje y manejo
de la hipercolesterolemia 27

Abordaje y manjeo
de la hipertrigliceridemia 43

Abordaje y manejo
de la dislipemia mixta 51

Abordaje y manejo del colesterol
HDL bajo 55

Hiperlipemias en situaciones
especiales 61

Farmacoterapia de las dislipemias 71

Cambio de hábitos de vida 89

PRÓLOGO

La formación continuada de los profesionales sanitarios es hoy una actividad ineludible y absolutamente necesaria si se quiere realizar un ejercicio profesional acorde con la calidad exigida. En el caso del ejercicio médico, una forma de mantener ese alto grado de calidad y responder a las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia es el establecimiento de unas normas de actuación acordes con el conocimiento científico.

Ello es lo que pretenden las «Guías de Buena Práctica Clínica» en los distintos cuadros médicos. Han sido elaboradas por médicos pertenecientes al ámbito de la Atención Primaria, que vierten en ellas la experiencia de su trabajo y larga dedicación profesional y se dirigen a médicos que ejercen en ese medio; por tanto, su contenido es eminentemente práctico y traduce lo que el profesional conoce de primera mano, ayudándole a la toma de la decisión más eficiente.

Dr. Alfonso Moreno González
Presidente del Consejo Nacional
de Especialidades Médicas

PRÓLOGO

Debemos reseñar lo importante que es para la Organización Médica Colegial la realización de estas «Guías de Buena Práctica Clínica». Respetando la individualidad de la *lex artis* de cada profesional, se establecen unos criterios mínimos de buena práctica en el ejercicio cotidiano, criterios que deben ser consensuados y avalados científicamente con el fin de mejorar la calidad asistencial para quien deposita en nosotros su confianza.

Estas guías están realizadas por médicos de familia, pertenecientes a los Grupos de Trabajo, en la patología correspondiente, de las Sociedades Científicas de Primaria y supervisados por un especialista de la materia correspondiente a cada guía.

Se ha buscado un lenguaje y una actuación propias de los médicos que los van a utilizar con un carácter práctico sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos en el ejercicio profesional.

Dr. Guillermo Sierra Arredondo
Presidente del Consejo General
de Colegios Oficiales de Médicos

INTRODUCCIÓN

Las hiperlipemias son uno de los motivos de consulta médica más frecuentes. Los estudios epidemiológicos señalan que las cifras de colesterol plasmático se relacionan de forma directa con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, específicamente angina de pecho e infarto de miocardio. Además, esta relación parece ser lineal, por lo que no se puede señalar un umbral a partir del cual la lipemia pueda considerarse absente de riesgo. Este riesgo está modulado por la presencia o no de otros factores que agraven la situación del sujeto afecto. Las guías más recientes señalan como límite óptimo de las concentraciones de colesterol los 200 mg/dl. En España más de la mitad de la población adulta supera esas cifras y un 15% tiene concentraciones de colesterol superiores a los 250 mg/dl. ¿Están todos estos sujetos enfermos? ¿Los debemos «tratar» a todos? Es obvio que difícilmente podemos dar un mensaje de medicalización de la mitad de nuestra población, ni tan sólo del 15% de la misma. Pero dicho esto no podemos dejar de tener claro que estas variables metabólicas señalan a un grupo de individuos como de un elevado riesgo vascular, y como médicos debemos intervenir. El conocer el alcance exacto de la dislipemia en un sujeto determinado, el manejar adecuadamente las intervenciones sobre el estilo de vida induciendo a una mayor práctica de ejercicio físico, la abstinencia tabáquica y una alimentación

adecuada, y seleccionar correctamente a aquellos que sin duda se beneficiarán de un tratamiento farmacológico es un deber ineludible para los profesionales de la salud que tratan estas materias. La presente Guía de Buena Práctica Clínica en Dislipemias tiene como objetivo dar unas normas claras, prácticas, consensuadas y homologadas para que los médicos sepamos cuál debe ser nuestra actuación ante una situación clínica tan frecuente como son las dislipemias.

Agradecemos la colaboración de laboratorios Esteve, que hace posible la edición de esta guía.

Dr. Lluís Masana Marín
Jefe de Servicio de Medicina Interna.
Catedrático de Medicina Interna Hospital Universitario Sant Joan.
Universidad Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

Bases metabólicas de las dislipemias

Dra. Ana de Santiago Nocito
Médico de Familia. Centro de Salud de Meco.
Consultorio de los Santos de la Humosa. Madrid.
IMS. Área 3 de Atención Primaria

LÍPIDOS PLASMÁTICOS

En el torrente sanguíneo circulan cuatro tipos principales de lípidos: *colesterol*, *ésteres de colesterol*, *triglicéridos* y *fosfolípidos*. Dada su naturaleza hidrófuga de las grasas, es preciso un medio de transporte hasta los diferentes órganos, que son las *lipoproteínas*. Están compuestas por un núcleo que contiene triglicéridos y ésteres de colesterol, y una envoltura formada por colesterol libre, fosfolípidos y *apolipoproteínas*. Las apolipoproteínas sirven de interfase adicional entre el medio lipídico y acuoso y participan como activadoras o inhibidoras de procesos enzimáticos del metabolismo de los lípidos.

Las *lipoproteínas* se clasifican en cinco clases, según su densidad tras un proceso de ultracentrifugado. Se diferencian asimismo en su origen, contenido lipídico y contenido de apolipoproteínas. Las características de cada una de ellas quedan expuestas en la tabla 1.

El *colesterol* es un componente esencial en todas las células de los mamíferos, sirve de precursor a las hormonas corticosteroides y a los ácidos biliares. Se

Tabla 1. Características de

	Quilomicrones	VLDL	IDL
Denominación		Lipoproteína de muy baja densidad	Lipoproteína de densidad intermedia
Origen	Intestino	Hígado	VLDL
Principal APO	B 48	B 100	B 100 E
Principales lípidos transportados	Triglicéridos exógenos	Triglicéridos endógenos	Triglicéridos endógenos y colesterol esterificado

sintetiza en la mayoría de los tejidos y especialmente en hígado y mucosa intestinal gracias a la acción de la hidroximetilglutaril coenzima A (HGM CoA) reductasa. Cuando las células lo acumulan en cantidades excesivas, una porción se esterifica con un ácido graso y el producto se almacena como éster de colesterol hasta su demanda. Existe una excreción hepática de colesterol al intestino, parte en forma de ácido biliar y parte directamente, que es reabsorbida en el intestino, pasando a sangre portal (circulación enterohepática).

Los *triglicéridos* son compuestos de glicerina unidos de forma covalente a tres cadenas de ácido graso. Se almacenan en tejido adiposo y, cuando se necesita un aporte energético, experimentan lipólisis liberando ácidos grasos libres que pasan a la circulación unidos a albúmina. Los ácidos grasos son transportados fundamentalmente al hígado, músculo y corazón. El hígado es también capaz de utilizarlos para sintetizar nuevos triglicéridos. Los *ácidos grasos* se diferencian entre

las principales lipoproteínas

	LDL	HDL	Lp(a)
	Lipoproteína de baja densidad	Lipoproteína de alta densidad	
	IDL	Tejidos	Hígado
	B 100	AI	B 100 (a)
	Colesterol esterificado	Colesterol y fosfolípidos	Colesterol esterificado y fosfolípidos

sí por la longitud de su cadena y sus diferentes grados de saturación, según lo cual se distinguen los siguientes tipos:

1. *Ácidos grasos saturados*: no presentan dobles enlaces en su molécula. Son los principales hipercolesterolemiantes de la dieta, ya que su ingesta elevada aumenta el colesterol ligado a las LDL.

2. *Ácidos grasos poliinsaturados*: presentan dos o más dobles enlaces en su molécula. Distinguimos dos tipos principales:

   2.a. *Ácidos grasos omega-6*: el ácido linoleico es el representante típico de los omega-6 y está presente en los aceites de girasol, maíz, soja y uva. Causan disminución del colesterol total y posiblemente del ligado a HDL.

   2.b. *Ácidos grasos omega-3*: el representante de éstos es el linolénico, que abunda en

el pescado azul. Tiene un efecto vasodilatador mediado por prosglandinas, y antiagregante plaquetario. Asimismo produce disminución de los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, aunque también de HDL.

3. *Ácidos grasos monoinsaturados:* presentan un único doble enlace en su cadena. Los isómeros «*cis*» de estos ácidos grasos (oleico) tienen un efecto beneficioso en la dieta, ya que reducen el colesterol total y el ligado a LDL, y aumentan el HDL. Los isómeros «*trans*» tienen un efecto hipercolesterolemiante similar al de las grasas saturadas.

METABOLISMO LIPÍDICO

En el metabolismo lipídico se distinguen tres procesos fundamentales:

1. *Transporte exógeno de lípidos*: los lípidos de la dieta son hidrolizados en forma de ácidos grasos libres, mono y diglicéridos. En el enterocito son reesterificados formando triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol. De allí, en forma de quilomicrones (ver tabla 1), pasan a linfa y sangre. En la circulación, parte de los triglicéridos son hidrolizados y ceden ácidos grasos a los tejidos periféricos. Así, estas lipoproteínas se transforman, pierden parte de su núcleo y Apo C de la superficie, que pasa a las HDL. La

partícula residual, llamada remanente, es captada por el hígado.

2. *Transporte endógeno de lípidos*: el hígado sintetiza colesterol y triglicéridos a partir de ácidos grasos. Ambos, unidos a Apo B 100 y C III constituyen la parte fundamental de las VLDL. En el plasma pierden triglicéridos por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) y Apo C, convirtiéndose en IDL. Parte de las IDL vuelve al hígado y otra parte se transforma en LDL. Las LDL transportan la mayor parte del colesterol plasmático y son las que los transfieren a los tejidos, parte para ser utilizado y parte para ser almacenado como ésteres de colesterol.

3. *Transporte inverso de colesterol*: el hígado y el intestino sintetizan lipoproteínas HDL nacientes que durante la circulación captan el exceso de colesterol de los tejidos y de otras lipoproteínas hasta el hígado, de modo que permiten su metabolismo y eliminación por la vía biliar.

BIBLIOGRAFÍA

Fuster V, Ross R, Topol EJ. Aterosclerosis y enfermedad coronaria. 1.ª ed. Barcelona: Springer-Velag Ibérica, S.A.; 1997.

Harrison. Principios de Medicina Interna. 14.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España. SAU; 1998.

Braunwald E, Zipes D, Lobby P. Braunwald´s cardiología. 6.ª ed. Madrid: Marban, SL; 2004.

Definición, clasificación y epidemiología de las dislipemias

Dra. Ana de Santiago Nocito

Médico de Familia. Centro de Salud de Meco. Consultorio de los Santos de la Humosa. Madrid. IMS. Área 3 de Atención Primaria

Definimos las hiperlipemias como el aumento o disminución de las concentraciones de lípidos en sangre. Podemos distinguir varios tipos asociados a riesgo vascular, que son:

1. *Hipercolesterolemia*: es una elevada concentración del nivel de colesterol plasmático total en ayunas en presencia de niveles normales de triglicéridos. En la mayor parte de los casos se suelen asociar con niveles elevados de colesterol-LDL.

2. *Hipertrigliceridemia*: es el aumento de concentración del nivel de triglicéridos plasmáticos totales tras ayuno de una noche. Las elevaciones aisladas de triglicéridos se deben en su mayoría a un aumento de los niveles de VLDL o a combinaciones de VLDL y quilomicrones.

3. *Hiperlipemia mixta*: en ella se encuentran elevados tanto los niveles de colesterol, como de triglicéridos determinados en ayunas.

Tabla 1. Niveles de lípidos considerados normales y elevados (Third Report of the National Colesterol Education Program)

	Óptimo	Casi óptimo	Límite alto	Nivel alto	Muy alto
Colesterol total (mg/dl)	< 200		200-239	> 240	
Triglicéridos (mg/dl)	< 150		150-159	200-499	> 500
Colesterol-LDL (mg/dl)	< 100	100-129	130-159	160-189	> 190
	Alto	Bajo			
Colesterol-HDL (mg/dl)	≥ 60	≤ 40			

4. *Descenso del colesterol-HDL*: supone un descenso de las cifras de colesterol-HDL determinadas en ayunas. Puede asociarse a un aumento de triglicéridos o presentarse de forma aislada.

Los valores de lípidos considerados normales según el Third Report of the National Colesterol Education Program quedan definidos en la tabla 1.

La clasificación de las hiperlipemias más frecuentes se presenta en la tabla 2.

La tabla 3 ilustra las características clínicas y epidemiológicas de las hiperlipemias primarias de mayor prevalencia en la población.

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica tienen derecho, desde el 1 de enero de 2004, a una aportación reducida en el precio de las estati-

Tabla 2. Hiperlipemias más frecuentes

1. Hipercolesterolemia aislada:
   1.a. Hipercolesterolemia familiar:
      – Homocigótica.
      – Heterocigótica.
   1.b. Déficit familiar de Apo B 100.
   1.c. Hipercolesterolemia poligénica.
2. Hipertrigliceridemia aislada:
   2.a. Hipertrigliceridemia familiar.
   2.b. Déficit familiar de lipoprotein lipasa.
   2.c. Déficit familiar de Apo C II.
3. Hiperlipemia mixta:
   3.a. Hiperlipemia familiar combinada.
   3.b. Disbetalipoproteinemia.
4. Descenso del colesterol-HDL.
5. Causas secundarias de hiperlipoproteinemia:
   5.a. Diabetes mellitus.
   5.b. Hipotiroidismo.
   5.c. Enfermedad renal.
   5.d. Alcoholismo.
   5.e. Hepatopatías.
   6.e. Obesidad.
   7.e. Fármacos:
      – Corticoides.
      – Betabloqueantes.
      – Estrógenos.
      – Tiacidas.
      – Progestágenos.
      – Inmunosupresores.

nas dispensadas a través del Sistema Nacional de Salud. Para ello han de aportar un informe clínico emitido por una unidad especializada. Desde Atención Primaria es importante hacer un diagnóstico de sospecha de la enfermedad para derivar a los familiares para confirmar el diagnóstico en Atención Especializada. Por ello incluimos en la tabla 4 los criterios clínicos de sospecha de esta enfermedad.

Tabla 3. Hiperlipemias prin

	Hipercolesterolemia poligénica	Hipercolesterolemia familiar
Prevalencia	3-4/100. 80% de las hiperlipemias	1/500. 5% de las hiperlipemias
Herencia	Poligénica	Autosómica dominante
Patogenia	Desconocida	Deficiencia en el receptor LDL
Edad de inicio	> 20 años	Nacimiento
Lípidos	Col T 280-320 mg/dl	Heterocigotos: Col T = 300-500 mg/dl Homocigotos: Col T > 600 mg/dl
Signos clínicos		Arco corneal, xantomas y xantelasmas
Riesgo cardiovascular	Alto en mayores de 40 años	Muy alto a partir de los 10 años en monocigotos y de los 35 en heterocigotos
Prevalencia en familiares de 1.er grado	20%	50%

Tabla 4. Criterios para el diagnóstico de hipercolesterolemia

	Puntuación
Historia familiar de:	
1. Familiar 1.er grado[1] con ECV[2] precoz[3]	1
2. Familiar de 1.er grado con LDL > 210 mg/dl	1
3. Familiar de 1.er grado con xantomas y/o arco corneal	2
4. Niño < 18 años con LDL > 150 mg/dl	2
Examen físico:	
1. Xantomas tendinosos[4]	6
2. Arco corneal en < 45 años	4
Diagnóstico de hipercolestero	
Cierto: ≥	
Probable:	
Posible: 3	

1. Familiar de primer grado: padre, madre, hermanos (as), hijos (as); 2. ECV: enfermedad cardiovascular; 3. Se def
xantomas tendinosos no incluye a los xantelasmas parpebrales.

marias de mayor prevalencia

Hiperlipemia familiar combinada	Disbetalipoproteinemia
1/100. 15% de las hiperlipemias	1/10.000
Autonómica dominante	Autonómica recesiva
Desconocida	Homocigotos E2/EL
Niños	> 20 años
Col T = 260-350 mg/dl ↑ LDL, ↑ TG, ↓ HDL	Col T> 350, TG = 400 ↑ IDL, ↑ Quilomicrones
	Xantomas palmares y tuberosos
Alto a partir de los 40 años	Muy alto
50%	

familiar heterocigota (OMS, 1999. WHO/HGN/FH/CONS/99.2)

	Puntuación
Historia personal:	
1. Cardiopatía coronaria precoz[3]	2
2. Enfermedad vascular periférica o cerebral precoz[3]	1
Analítica:	
1. LDL < 330 mg/dl	8
2. LDL < 250-329 mg/dl	5
3. LDL < 195-249 mg/dl	3
4. LDL < 155-194 mg/dl	1

olemia familiar heterocigótica:
≥ 8 puntos
6-7 puntos
3-5 puntos

fine como precoz si aparece en hombres < 55 años y en mujeres menores de 60 años; 4. La presencia de

BIBLIOGRAFÍA

Fuster V, Ross R, Topol EJ. Aterosclerosis y enfermedad coronaria. 1.ª ed. Barcelona: Springer-Velag Ibérica, S.A.; 1997.

Braunwald E, Zipes D, Lobby P. Braunwald´s cardiología. 6.ª ed. Madrid: Marban, SL; 2004.

Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001. p. 1.627-33.

Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Edición de la Secretaría General Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo.

http://www.semfyc.es/es/actividades/grupos/dislipemia.

http://www.searteriosclerosis.org/.

Promoción de la salud

Dra. M.ª del Pilar Rodríguez Ledo
Médico de Familia en la Unidad de Atención Primaria de Seoane de Caurel. Lugo

Cualquier actitud, recomendación o intervención que haya demostrado su capacidad para mejorar la calidad de vida de las personas o de disminuir su morbi-mortalidad es en sí misma una medida de promoción de la salud.

La amplia difusión e implantación social que han tenido determinadas conductas propias de nuestra cultura es responsable de gran parte de la mortalidad global y de muchas muertes prematuras en los países desarrollados. Evitar el inicio de estos hábitos es la mejor manera de contribuir, a través de la reducción de la prevalencia y los valores medios de los factores de riesgo, a la promoción de la salud tanto a nivel individual como colectivo. Es una función esencial del equipo de Atención Primaria ofrecer información adecuada de cuanto se refiere a hábitos dietéticos, los efectos del tabaco, alcohol y otras drogas, recomendar el ejercicio físico adecuado a cada edad, y detectar otro tipo de conflictos que pudieran traducir una inadaptación personal o social, estableciendo prioridades entre las necesidades detectadas en función del sexo y la edad de las personas a las cuales se dirigen. Es evidente que, además del equipo de Atención Primaria, las institu-

ciones públicas y los gobiernos tienen en esta área una responsabilidad de primer orden.

Se podría decir que, en términos globales, la mayor rentabilidad preventiva se obtiene a partir de medidas de promoción de la salud, pero una de las dificultades más importantes con las que se enfrenta la implantación de los programas y recomendaciones sobre actividades preventivas y de promoción de la salud radica en la falta de acuerdo acerca de la pertinencia, viabilidad, efectividad, el ámbito de aplicación. Esta falta de acuerdo también podemos apreciarla en el campo de las dislipemias. Las distintas sociedades implicadas ofrecen recomendaciones diferentes, tal y como podemos observar en la tabla 1, pero tras un análisis exhaustivo de la evidencia científica que recogen, e intentando integrar dichas recomendaciones respecto a población sana, asintomática, y sin factores de riesgo cardiovascular, podríamos asumir una determinación del colesterol total cada 5-6 años en hombres entre 35-65 años, y en mujeres entre 45 y 65 años. En el resto de los grupos de edad y sexo, la indicación se individualizará en función de la existencia de factores de riesgo y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Tabla1. Recomendaciones de las principales sociedades en Promoción de la Salud, dirigidas al control del colesterol en la población

		Edad 0 — 18 — 20 — 35 — 45 — 65 →					
		19 — 30 — 40 — 59 — 75					
PAPPS	Hombre	1 vez	c/ 5-6 años				1 vez si no tenían ninguna previa
	Mujer	1 vez		c/ 5-6 años			
USPSTF (+)	Hombre	NE	≥ c/ 5 años		NE		
	Mujer	NE		≥ c/ 5 años			
AAFP (en revisión)		NE	Al menos c/ 5 años				
NHLBI		NE	Colesterol total y c-HDL al menos c/ 5 años				
ACP	Hombre	No	Sí				
	Mujer	No		Sí	NE	No	
CCCC		No	Búsqueda especialmente si hay otros factores de riesgo cardiovascular Control c/ 5 años si el nivel de lípidos es normal Colesterol total entre 5.2 y 6.2 mmol/L → Estudio completo lípidos				
ACOG (ˆ)							
CTF		No		Hombres. Colest # 6.2 mmol/L → quizá c/ 5 años	No		
AAP, AMAGAPS #							

NE: No hay evidencias para recomendar su determinación en población sana, asintomática, sin factores de riesgo cardiovascular.

No: No se aconseja, a menos que tengan antecedentes de riesgo cardiovascular.

(+) No hay datos para recomendar la determinación inicial de c-HDL y triglicéridos (valorar factores de riesgo).

(ˆ) Se recomienda medir el colesterol en las mujeres de 20 años, o antes si hay factores de riesgo cardiovascular.

Controles en niños y adolescentes con antecedentes familiares y factores de riesgo cardiovascular.

PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la semFYC.
USPSTF: Unite States preventives Services Task Force.
AAFP: The American Academy of Family Physicians.
NHLBI: The National Heart Lung and Blood Institute.
ACP: The American College of Physicians.
CCCC: Conferencia Canadiense para el Consenso sobre el Colesterol.
ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists.
CTF: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination.
AAP: The American Academy of Pediatrics.
AMAGAPS: The American Medical Association Guidelines for Adolescent and Preventive Services.

BIBLIOGRAFÍA

PAPPS. Actualización 2001. Aten Primaria 2001; 28 (supl 2): 1-223.

US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. [en línea] [29 de febrero de 2004]. Disponible en [http://odphp.osophs.dhhs.gov/pubs/guidecps/].

Canadian Task Force on the Periodic Health Examinations. The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. [en línea]. [29 de febrero de 2004] Disponible en [http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/healthcare/pubs/clinical_preventive/index.html].

Caeiro Castelao J. Actividades preventivas. En: Guías para la consulta de Atención Primaria. Las 60 guías de Fisterra más consultadas. Betanzos, A Coruña: Casitérides SL, 2003. p. 231-41.

Martín Zurro A, Martín Rabadán M, Forés García D. Hacia una conferencia científica española sobre prevención y promoción de la salud. Aten Primaria 2001; 28 (supl 2): 11.

Abordaje y manejo de la hipercolesterolemia

Dra. M.ª del Pilar Rodríguez Ledo

Médico de Familia en la Unidad de Atención Primaria de Seoane de Caurel. Lugo

MÉTODO DE CRIBADO

El método de cribado recomendado para captar a la población diana es la denominada detección oportunística («case finding»), en la cual se aprovecha el contacto del individuo con su médico de familia en el centro de salud para solicitar la determinación de colesterol en aquellos que forman parte de la población diana del programa.

No está recomendado usar el colesterol-HDL ni los triglicéridos para la realización del cribado en población general y en ausencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o enfermedad cardiovascular (ECV), si bien serán necesarios ante la coexistencia de los mismos.

POBLACIÓN DIANA

Prevención primaria	Prevención secundaria
– Diabetes mellitus* y otras situaciones de alteración del metabolismo hidrocarbonado*. – HTA*. – Tabaquismo. – Obesidad abdominal (> 102 cm en hombres y > 90 cm en mujeres)*. – Xantomas. – Xantelasmas. – Arco corneal en menores de 45 años. – Existencia de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura* o hiperlipemia*.	Todas las personas con: – Enfermedad coronaria. – Enfermedad vascular cerebral. – Enfermedad vascular periférica.

*Además del colesterol total, se solicitará el cHDL y los triglicéridos, y calculará el cLDL. Basándose en el estudio de Haffner, la diabetes mellitus ha sido considerada por varias guías, de modo global, como prevención secundaria, si bien otras le confieren un riesgo muy superior al de los no diabéticos pero sin considerarlo equivalente al riesgo de enfermedad coronaria.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN DEL PACIENTE DISLIPÉMICO

Se realizará una detallada historia clínica y exploración general haciendo hincapié en los siguientes aspectos:

1. Antecedentes familiares, con especial énfasis en la patología cardiovascular precoz.
2. Antecedentes personales, sobre todo en relación a FRCV y ECV.
3. Hábitos dietéticos.
4. Actividad física.
5. Consumo de alcohol, tabaco, y otras drogas.

6. Presión arterial.
7. IMC.
8. Auscultación cardíaca y de soplos vasculares.
9. Exploración de pulsos.
10. Determinación del índice tobillo/brazo en mayores de 50 años, o en menores con sospecha de afectación vascular.
11. Búsqueda de xantomas, xantelasmas y arco corneal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Junto con la anamnesis y la exploración general, las determinaciones de CT, HDL y TG más las exploraciones complementarias ayudarán a clasificar el tipo de hiperlipidemia, valorar si es primaria o secundaria, y calcular el riesgo cardiovascular, cuestiones importantes de cara al planteamiento de objetivos y al abordaje terapéutico. Se recomienda solicitar:

1. Perfil lipídico:

   Determinación inicial de colesterol. La determinación inicial de triglicéridos sólo se recomienda cuando se sospeche su elevación por la existencia de patología predisponente. Una vez determinado un nivel de colesterol o triglicéridos elevado esta alteración debe confirmarse en un período de 2 a 8 semanas; si la diferencia es superior al 25% para el colesterol o del 65%

para los triglicéridos se realizarán sucesivas determinaciones hasta obtener dos consecutivas con una diferencia inferior a la citada, utilizándose la media de las mismas para la toma de decisiones. La determinación de colesterol-LDL (cLDL) suele hacerse de forma indirecta mediante la fórmula de Friedewald (siempre que triglicéridos < 400 mg/dl o 4.45 mmol/L):

cLDL= Colesterol total – cHDL – [Triglicéridos / 5 (2.1 si se expresa en mmol/L)]

2. Hemograma.
3. Bioquímica que incluya glucemia, creatinina, ácido úrico, transaminasas y GGT.
4. Sistemático de orina.
5. ECG.
6. TSH, si:
   - Diabetes.
   - Sospecha clínica de hipotiroidismo o disbetalipoproteinemia.
   - Colesterol total > 300 mg/dl (7.77 mmol/L).
   - Se detecta una colesterolemia «de novo» en mayores de 50 años.
   - Se desarrolla miopatía con estatinas.
   - Mala respuesta al tratamiento (principalmente estatinas).

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR?

Dado que dislipemia, en términos generales, es cualquier alteración en los niveles normales de lípidos plasmáticos (fundamentalmente colesterol y triglicéridos), y que el riesgo que confiere cualquier nivel sanguíneo de lípidos va a depender de la coexistencia de otros FRCV y de la presencia o no de ECV, la adopción de un límite para definir la «normalidad» se justifica en razones de coste-efectividad, ya que su principal repercusión clínica, la arteriosclerosis, es un proceso multifactorial en cuyo origen se implican múltiples FRCV.

Según Grundy, cabe distinguir entre los *factores de riesgo mayores* (o independientes) que por sí mismos podrían desencadenar una enfermedad cardiovascular si no se tratan durante un largo período de tiempo, los *factores condicionantes* que son aquellos que se asocian a un incremento del riesgo cardiovascular aunque su relación causal independiente y la magnitud de esta relación no están bien documentadas, y los *factores predisponentes* que son los que potencian los factores independientes.

Factores de riesgo mayores o independientes	– Tabaco. – Presión arterial elevada. – Colesterol total y cLDL elevados. – cHDL bajo. – Diabetes Mellitus[1] – Edad avanzada.

[1] La diabetes no es un factor de riesgo comparable a los otros, e incluso para algunos se trata de un equivalente de riesgo coronario.

.../...

(Continuación)

Factores de riesgo predisponentes	– Obesidad[2]. – Obesidad abdominal. – Inactividad física[2]. – Historia familiar de enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años, mujeres < 65). – Características étnicas. – Factores psico-sociales.
Factores condicionantes	– Triglicéridos séricos elevados. – LDL pequeños y densos. – Homocisteína sérica elevada. – Lipoproteína (a) sérica elevada. – Factores protrombóticos (fibrinógeno...). – Marcadores de la inflamación (Proteína C reactiva...).

[2] Son denominados factores mayores por la Asociación Americana del Corazón.

CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular establece la probabilidad de sufrir una ECV en un determinado período de tiempo, generalmente 10 años. Riesgo cardiovascular y coronario son términos diferentes, por lo cual será importante realizar una aclaración de las patologías a incluir en cada concepto.

Tipo de riesgo	Cardiopatía Isquémica	EVC	EVP
Riesgo cardiovascular	SÍ	SÍ	SÍ
Riesgo coronario: – Riesgo de infarto – Riesgo coronario total	SÍ IM sintomático, muerte de causa coronaria. Angina estable e inestable, IM silente o clínico, muerte de causa coronaria.	NO	NO

EVC: Enfermedad vascular cerebral.
EVP: Enfermedad vascular periférica.

Las dos utilidades principales del RCV son la de establecer prioridades de prevención cardiovascular, y la de decidir la intensidad de la intervención con la introducción de los fármacos correspondientes cuando así proceda. Las prioridades en Prevención Cardiovascular establecen, ordenadas de más a menos prioritarias, las siguientes categorías o niveles de intervención:

1. Pacientes con ECV.
2. Pacientes con RCV alto (igual o superior al 20% en los próximos 10 años).
3. Pacientes con RCV moderado (presentan alguno de los FRCV y tienen un riesgo igual o superior al 10% e inferior al 20% en los próximos 10 años).
4. Pacientes con RCV bajo (no presentan ninguno de los FRCV y tienen un riesgo inferior al 10% en los próximos 10 años).

Hasta ahora, los métodos más utilizados para estimar el riesgo se basaban en la cohorte del estudio de Framingham. A partir de este estudio se realizaron unas tablas que en virtud de los valores de los diferentes FRCV permitían el cálculo del riesgo coronario total para un individuo concreto. Posteriormente fueron surgiendo adaptaciones de esta tabla, siendo en la actualidad la de Anderson de 1991, una de las más usadas, por su simplicidad, mayor precisión en el cálculo (proporciona un valor numérico en lugar de un rango), y por incluir el cHDL, lo cual es importante en pobla-

Tabla de predicción de riesgo coronario total

Mujeres (edad)	Puntos	Varones (edad)	Puntos	cHDL (mg/dl)	Puntos
30	-12	30	–2	25-26	7
31	–11	31	–1	27-29	6
32	–9	32-33	0	30-32	5
33	–8	34	1	33-35	4
34	–6	35-36	2	36-38	3
35	–5	37-38	3	39-42	2
36	–4	39	4	43-46	1
37	–3	40-41	5	47-50	0
38	–2	42-43	6	51-55	–1
39	–1	44-45	7	56-60	–2
40	0	46-47	8	61-66	–3
41	1	48-49	9	67-73	–4
42-43	2	50-51	10	74-80	–5
44	3	52-54	11	81-87	–6
45-56	4	55-56	12	88-96	–7
47-48	5	57-59	13		
49-50	6	60-61	14		
51-52	7	62-64	15		
53-55	8	65-67	16		
56-60	9	68-70	17		
61-67	10	71-73	18		
68-74	11	74	19		

HVI: criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda; cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta d

ción española por tener niveles más altos que en otros países. Su mayor inconveniente es que suelen sobre-estimar el riesgo de la población española que tienen una incidencia más baja de cardiopatía isquémica que

del estudio Framingham de Anderson, 1991

Colesterol total (mg/dl)	Puntos	PAS (mmHg)	Puntos	Otros factores	Puntos
139-151	–3	98-104	–2	Tabaquismo	4
152-166	–2	105-112	–1	Diabetes (varones)	3
167-182	–1	113-120	0	Diabetes (mujeres)	6
183-199	0	121-129	1	HVI	9
200-219	1	130-139	2		
220-239	2	140-149	3		
240-262	3	150-160	4		
263-288	4	161-172	5		
289-315	5	173-185	6		
316-330	6				

lensidad; PAS: presión arterial sistólica.

la correspondiente a la cohorte utilizada para la estimación. En esta tabla se utiliza el 20%, que corresponde a una puntuación de 21, para clasificar a los individuos con un alto riesgo coronario total.

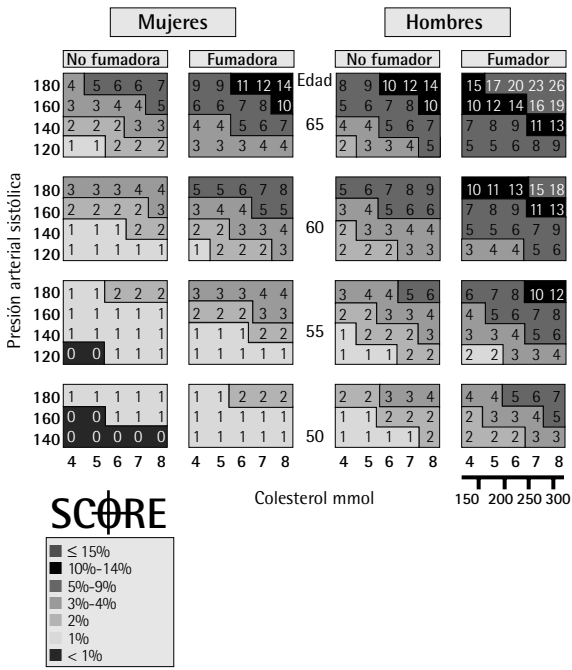
Puntos y riesgo coronario a los 10 años							
Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
≤ 1	< 2	9	5	17	13	25	27
2	2	10	6	18	14	26	29
3	2	11	6	19	16	27	31
4	2	12	7	20	18	28	33
5	3	13	8	21	19	29	36
6	3	14	9	22	21	30	38
7	4	15	10	23	23	31	40
8	4	16	12	24	25	32	42

En caso de desconocer el cHDL se emplearán valores de 48 mg/dl en varones y 58 mg/dl en mujeres. Si no se dispone de un trazado electrocardiográfico se asumirá que no presenta hipertrofia ventricular izquierda.

Actualmente, con la aparición de las terceras Recomendaciones Europeas de Prevención Cardiovascular, que utilizan las tablas del SCORE, elaboradas a partir de cohortes de 12 países europeos, se consideran pacientes con riesgo elevado a los que tienen una probabilidad igual o superior al 5% de morir por cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica u otras enfermedades arteroscleróticas, en los próximos 10 años. Sus principales inconvenientes son que la cohorte de nuestro país es numéricamente muy pequeña y está basada en población de Cataluña, sólo calcula el riesgo de ECV mortal, no está probada la equivalencia entre su punto de corte y el de la tabla de Framingham, y, por tanto, se desconocen las consecuencias clínicas de su aplicación. A continuación se expone la tabla del SCORE correspondiente al riesgo de enfermedad cardiovascular mortal a los 10 años en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular (esti-

maciones basadas en colesterol total), omitiéndose la correspondiente a las poblaciones de alto riesgo cardiovascular, dado que la primera es la que mejor refleja la situación en nuestro país.

Tabla del SCORE correspondiente al riesgo de enfermedad cardiovascular mortal a los 10 años en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular (estimaciones basadas en colesterol total)



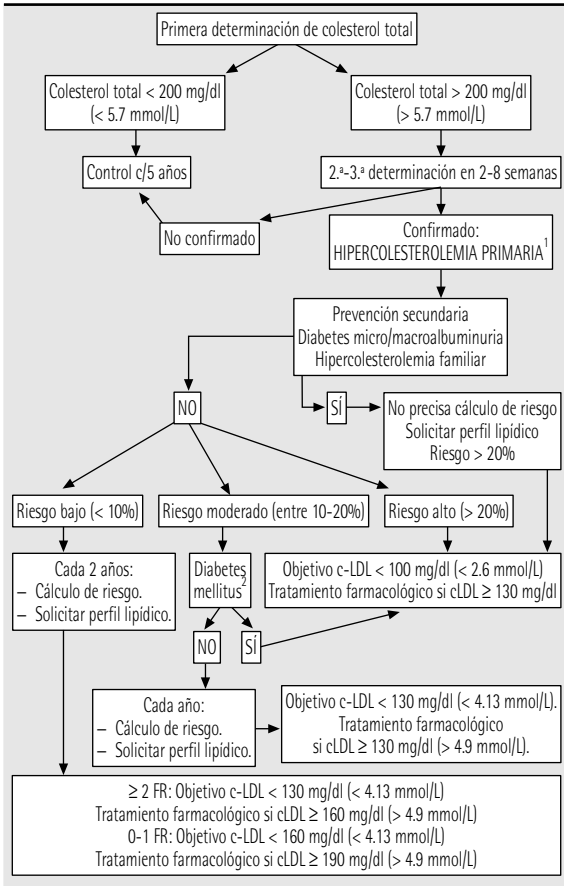
Al utilizar las tablas para el cálculo de riesgo coronario hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Sólo se puede aplicar en prevención primaria (un paciente en prevención secundaria tiene un riesgo de un segundo evento superior al 20% por definición).
- La hipertrofia ventricular izquierda se define electrocardiográficamente según criterios de Cornell (R de aVL+SV_3 superiores a 28 mm en hombres y a 20 mm en mujeres) o Sokolov (S en V_1 + R en V_5 o V_6 igual o superior a 35 mm), que aunque no son los utilizados en el estudio original, son los más usados en la práctica clínica. El diagnóstico ecocardiográfico, de un modo purista, no se puede utilizar para este cálculo.
- La diabetes mellitus se define según criterios de la ADA, aunque son diferentes de los utilizados en el estudio de Framingham. Considerar que los diabéticos con micro o macroalbuminuria tienen un riesgo muy superior al 20%.
- Fumador es todo aquel que consume cigarrillos diariamente, en cualquier cantidad, durante el último mes. Los ex fumadores, por motivos prácticos y aunque no reducen su riesgo a la mitad hasta después de 1 año sin fumar, deberían considerarse como no fumadores, aunque este riesgo sea superior al del no fumador.
- En caso de no conocer el cHDL se emplearán los valores promedio de la población española obte-

nidos en el estudio DRECE II (48 mg/dl para hombres y 58 mg/dl para mujeres).

- La presencia de FRCV no contemplados en la tabla (sedentarismo, obesidad, antecedentes de ECV en familiares de primer grado antes de los 55 años en hombres y de los 65 en mujeres) implican un riesgo superior al calculado. Algunos autores recomiendan multiplicar el riesgo por 1.5 en el caso de antecedentes familiares.
- Las dislipemias familiares, especialmente los que presentan hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hiperlipemia familiar combinada, presentan mayor riesgo que el calculado en la tabla por lo que requieren un tratamiento diferente, sin tener en cuenta el RCV, y con un fármaco hipolipemiante en la mayoría de las ocasiones.
- Los valores más altos de los FRCV (colesterol total > 300 mg/dl ó 7.75 mmol/L, PA > 180/100 mmHg, fumador de más de 20 cigarrillos/día) requieren una evaluación particular independiente del RCV, no debiendo utilizarse éste para decidir la introducción del tratamiento farmacológico. Algunos autores proponen multiplicar el riesgo calculado por 1.5 como factor corrector.
- Pacientes asintomáticos con índice tobillo-brazo < 0.9 deben considerarse, al menos, en la categoría de riesgo superior a la calculada.

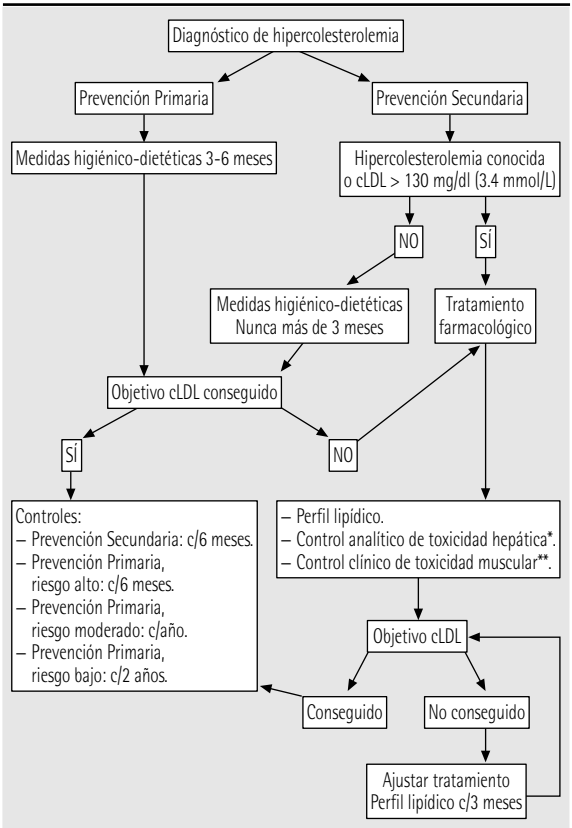
CUÁNDO Y CÓMO ESTABLECER EL TRATAMIENTO



[1] Las hipercolesterolemias secundarias requerirán, en primer lugar, el tratamiento de la etiología principal.

[2] Basándose en el estudio de Haffner, la diabetes mellitus ha sido considerada por el ATP III y algunas guías, de modo global, como prevención secundaria, si bien otras guías le confieren un riesgo muy superior al de los no diabéticos pero sin considerarlo equivalente al coronario. El abordaje dependerá de dicha circunstancia.

SEGUIMIENTO



* Control analítico de toxicidad hepática:
Transaminasas iniciales, con aumento de dosis, y cuando las circunstancias clínicas así lo aconsejen.
Suspender si supera 3 veces el límite superior de referencia.

** Control toxicidad muscular:
Interrogar sobre debilidad muscular, mialgias u orinas marrones en cada visita.
CPK si clínica o especial riesgo de miopatía.
Suspender si la CPK supera en 10 veces el límite superior de referencia (entre 3-10 veces individualizar) o aparece clínica sugestiva.

BIBLIOGRAFÍA

Meco JF, Pintó X. Cálculo del riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscl 2002; 14: 198-208.

Lago Deibe F. Visión de las directrices del ATP III desde la Atención Primaria. Clin Invest Arterioscl 2003; 15 (supl 3): 40-53.

American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2003; 26 (supl 1): S33-50.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2.486-97.

Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1.348-59.

Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotóns Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueres A, Vilaseca Canals J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares: aplicaciones prácticas del riesgo cardiovascular. Aten Primaria 1999; 24 (supl 1): 66-75.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987-1.003.

Abordaje y manejo de la hipertrigliceridemia

Dr. Isidro López Rodríguez

Médico de Atención Primaria.
U.A.P. Begonte. Lugo

INTRODUCCIÓN

Los estudios que marcaron un hito en la década de los cincuenta alentaron numerosas investigaciones transversales y longitudinales, en las que se comprobó que los pacientes con enfermedad aterosclerótica presentaban un aumento de los triglicéridos (TG), y un descenso del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En la cohorte de Framingham, el riesgo cardiovascular aumentó con las cifras de triglicéridos, sobre todo en las mujeres.

La concentración sérica de triglicéridos se asoció con el riesgo de ECV en muchos estudios de cohortes, pero tal asociación está sujeta a la confusión derivada de las concentraciones de cLDL y cHDL, de la presencia de DM y de muchos otros factores. El efecto que la grasa de la dieta tiene sobre el incremento del factor VII de la coagulación determina, igualmente, una asociación indirecta entre la cifra de triglicéridos y la mortalidad por ECV. La existencia de una relación independiente entre unos y otra es controvertida. De hecho, elevados niveles de triglicéridos, determinados por ano-

malías genéticas (tales como la deficiencia genética de lipasa de tipo familiar) no se asocian con la existencia de placas de ateroma o de cardiopatía coronaria. Esta observación, junto con los factores de confusión potenciales observados en los estudios de cohortes, sugiere que una relación de causa-efecto entre los triglicéridos y la ECV es poco probable que exista.

El riesgo CV asociado con los triglicéridos, con independencia del cHDL, ha suscitado controversias, y sigue sin ser un aspecto claramente dilucidado. De los datos derivados de múltiples estudios clínicos de intervención, se colige que el riesgo CV relacionado con los triglicéridos se da sobre todo cuando las LDL están disminuidas, con lo que la mejor respuesta se obtiene con un fibrato y no con una estatina. Pese a todo, dos preguntas sin una respuesta clara subyacen en este contexto:

- Si los triglicéridos constituyen o no un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV.
- Si los triglicéridos deben ser o no un objetivo directo para la intervención farmacológica.

En general, los triglicéridos son contemplados como un marcador de riesgo para la concurrencia de otros factores de RCV, lipídicos y no lipídicos, que por sí mismos elevan el riesgo CV global. El ATP III otorga un papel importante a los triglicéridos, en el manejo de la hipercolesterolemia, de dos modos:

- Marcador de riesgo para las lipoproteínas remanentes aterogénicas.

– Marcador de riesgo para otros factores lipídicos y no lipídicos en el síndrome metabólico.

Las lipoproteínas remanentes incluyen tanto partículas VLDL, como IDL.

DEFINICIÓN

Está bien establecido que el riesgo CV en el que se implican los niveles de triglicéridos aumenta cuando éstos superan el valor de 150 mg/dl, por lo que dicha cifra se toma como dintel para la clasificación entre normalidad e hipertrigliceridemia. La determinación analítica ha de ser efectuada en condiciones basales, y con un período de ayuno mínimo de 8 horas.

Se insiste, no obstante, en que dicha anomalía es sólo un elemento concurrente, que no sirve para emplear en la estratificación de riesgo, y sí para establecer una intervención farmacológica específica.

ACTITUD ANTE UN PACIENTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA

Diversas causas conllevan elevación de los triglicéridos en la población general, de modo que un primer abordaje es descartar una etiología específica de dicho trastorno. Las causas de hipertrigliceridemia secundaria se indican en la tabla 1.

De todos estos factores, los más comúnmente asociados a una hipertrigliceridemia son el sobrepeso/obe-

Tabla 1. Hipertrigliceridemia secundaria

Clasificación de la trigliceridemia	Causas de hipertrigliceridemia
Normales (< 150 mg/dl)	
Triglicéridos límite-altos (150-199 mg/dl)	– Causas adquiridas: • Sobrepeso y obesidad. • Sedentarismo. • Tabaquismo. • Consumo excesivo de alcohol. • Dietas ricas en hidratos de carbono (> 60% del consumo total de energía). – Causas secundarias: • Patologías diversas: DM2, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, síndrome de Cushing, lipodistrofia. • Embarazo. • Fármacos: corticoides, inhibidores de las proteasas (sida), β-bloqueantes, estrógenos orales, diuréticos tiazídicos (dosis elevadas), tamoxifeno, retinoides. – Causas genéticas: • Varios polimorfismos genéticos.
Triglicéridos elevados (200-499 mg/dl)	– Causas adquiridas: las mismas que en el apartado anterior. – Causas secundarias: las citadas en el apartado anterior. – Causas genéticas: • Hiperlipidemia familiar combinada. • Hipertrigliceridemia familiar. • Hipertrigliceridemia poligénica. • Disbetalipoproteinemia familiar.
Triglicéridos muy elevados (≥ 500 mg/dl)	– Habitualmente causas combinadas: Resultado de combinación de varias de las citadas en el apartado anterior (triglicéridos elevados). – Deficiencia de lipoprotein-lipasa familiar. – Deficiencia de apolipoproteína C-II familiar.

sidad, y el sedentarismo. En ausencia de tales condiciones, los triglicéridos se mantienen en cifras < 100 mg/dl, y en aquellos casos en que dicha cifra excede de los 200 mg/dl, todos estos factores son elementos contribuidores, pero no hemos de olvidar el papel de la genética.

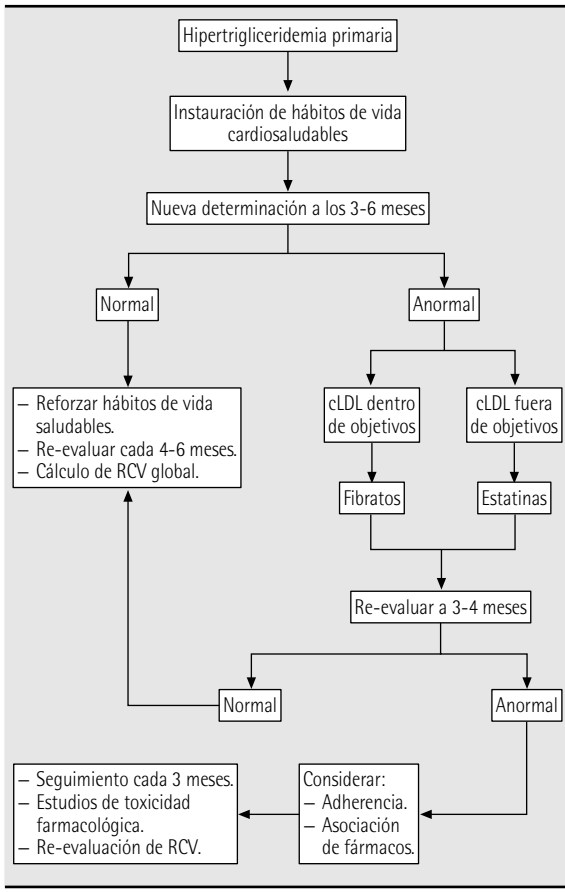
Una vez evaluado el paciente acerca de esta variable, es pertinente proceder a una estratificación de su RCV global, en función de otros factores de riesgo CV concurrentes, y que es lo que, en definitiva, orientará la intervención a efectuar.

MANEJO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

La hipertrigliceridemia representa únicamente un factor más en el conjunto de factores de riesgo de las personas obesas, sedentarias y fumadoras. Habida cuenta de que la adopción de hábitos de vida cardiosaludables (control de peso, ejercicio y abandono del consumo del tabaco) conllevan una modificación favorable del perfil de riesgo, es por lo que los triglicéridos se han convertido en un objetivo para la intervención en este sentido.

Por otra parte, como es bien sabido, por encima de una cifra de 500 mg/dl el riesgo que predomina es el de desarrollo de una pancreatitis (mayor si dicha cifra excede los 1.000 mg/dl), por lo que no se considerará aquí su manejo, ciñéndonos sólo al riesgo CV que pueden entrañar, entre el rango de normalidad, y la elevación hasta los 500 mg/dl.

El algoritmo de manejo e intervención farmacológica, una vez establecido y confirmado el diagnóstico de hipertrigliceridemia primaria (la secundaria entraña un abordaje específico y diferenciado), sería el siguiente:



BIBLIOGRAFÍA

Alonso Karlezi R, Mata López P. Terapéutica de la hiperlipidemia y de otros factores de riesgo cardiovasculares: homocisteína, fibrinógeno, lipoproteína (a) genética. En: Íñiguez Romo, A (ed.). Terapéutica cardiovascular. Barcelona: Medicina STM Editores SL; 2004. p. 87-104.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2.486-97.

González-Santos P, Valdivielso P. Diagnóstico clínico y biológico general de las dislipemias aterógenas. En: Sociedad Española de Arteriosclerosis (ed.). Programa de Formación Continuada. Lípidos, arteriosclerosis y riesgo cardiovascular. Madrid: Drug Farma SL; 2002. p. 31-43.

Law M. Lipids and cardiovascular disease. En: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ (eds.). Evidence-Based Cardiology. London: BMJ Books; 2003. p. 121-9.

Sprecher DL. Los triglicéridos y el descenso de las HDL en la evaluación del riesgo coronario. En: Braunwald E (ed.). Harrison. Avances en enfermedades cardiovasculares. Madrid: McGraw-Hill–Interamericana de España SAU; 2003. p. 31-9.

Abordaje y manejo de la dislipemia mixta

Dr. Isidro López Rodríguez

Médico de Atención Primaria.
U.A.P. Begonte. Lugo

CONCEPTO E IMPLICACIONES EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Se entiende por tal a la coexistencia de una hipercolesterolemia asociada a una hipertrigliceridemia. Y su importancia en lo que respecta a la enfermedad cardiovascular queda suficientemente documentada en los capítulos precedentes, tanto por lo que respecta al colesterol como en lo referente a los triglicéridos.

La condición patológica por excelencia más representativa de este grupo es la dislipidemia de la diabetes, que, sin embargo, ya fue abordada en su capítulo correspondiente.

Dentro de este grupo adquiere especial relevancia la *hiperlipidemia familiar combinada*, que puede manifestarse bien como una hipercolesterolemia, bien como una hipertrigliceridemia, o bien como una hiperlipidemia mixta, y cuyo fenotipo puede variar a lo largo de la evolución. En cualquier caso, sea cual sea el patrón que adopte, entraña una elevada capacidad aterogénica.

La hiperlipidemia familiar combinada es la dislipidemia genética más frecuente y es, además, la alte-

ración genética conocida que más muertes ocasiona debidas a aterosclerosis coronaria.

Las causas genéticas son desconocidas, aunque claramente heterogéneas, y que resultan moduladas por factores ambientales como: dieta, ejercicio, tabaquismo. Se trata, por tanto, de una alteración multifactorial, en la que su incidencia, en cada generación, es de un 50%.

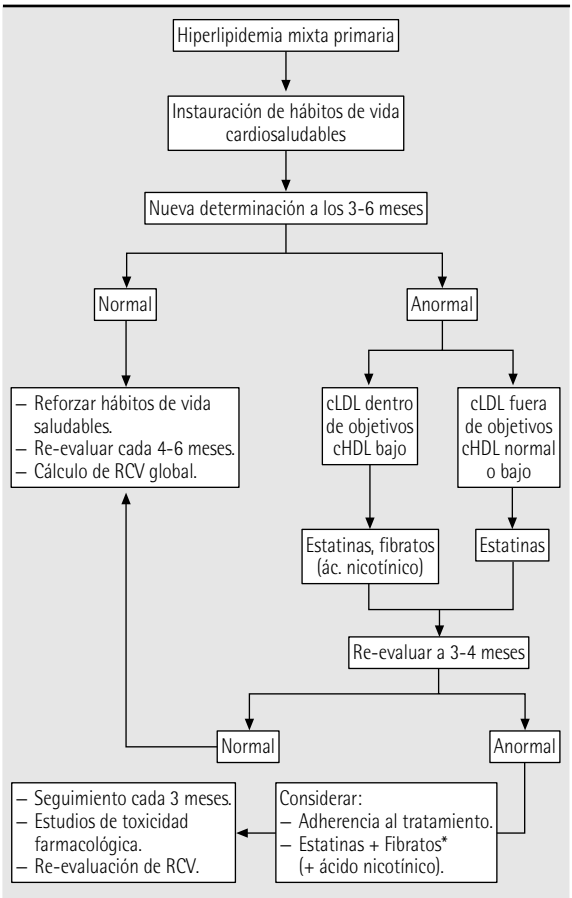
Su principal característica es el aumento de la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos, generalmente en cifras moderadas o intermedias, y que pueden variar o normalizarse a lo largo de su evolución.

DIAGNÓSTICO

Aunque la hiperlipidemia de estos pacientes se hace evidente en la edad adulta, diversos estudios han indicado que, tras un análisis detallado de sus perfiles lipídicos, alrededor del 40% de niños y adolescentes de estas familias presentan elevaciones del colesterol o de los triglicéridos por encima del percentil 95 para su edad y sexo. En aquellos casos en que estos datos estén disponibles, ayudan a añadir certeza al diagnóstico.

No obstante, se considera que estamos ante dicho trastorno, cuando a la coincidencia de la asociación de cifras elevadas de colesterol y triglicéridos, se encuentra el antecedente familiar de alguno de los fenotipos IIa, IIb, o IV de dislipidemia, con o sin ECV prematura.

Se consideran también de ayuda al diagnóstico unos niveles de apolipoproteína B-100 superiores a 130 mg/dl.



* Tratamiento combinado, precaución.

ABORDAJE Y MANEJO

Establecidos los principios de una alteración de los lípidos, de tipo mixto, se ha de proceder según lo indicado en los casos anteriores: valoración del riesgo CV global, descartar que se trate de una alteración secundaria (que requeriría un abordaje específico y diferenciado) y sentar las bases de una intervención multifactorial (que puede requerir el uso de fármacos).

El algoritmo de control de esta anomalía sería el representado en la página anterior.

BIBLIOGRAFÍA

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2.486-97.

González-Santos P, Valdivielso P. Diagnóstico clínico y biológico general de las dislipemias aterógenas. En: Sociedad Española de Arteriosclerosis (ed.). Programa de Formación Continuada. Lípidos, arteriosclerosis y riesgo cardiovascular. Madrid: Drug Farma SL; 2002. p. 31-43.

Plana N, Ribalta J. Mujer de 38 años con infarto agudo de miocardio. En: Rubiés-Prat J (ed.). Dislipemias: De la Historia Clínica al Diagnóstico y Tratamiento. Badalona: EUROMEDICE Ediciones Médicas SL; 2003. p. 49-56.

Abordaje y manejo del colesterol HDL bajo

Dra. M.ª del Pilar Rodríguez Ledo

Médico de Familia en la Unidad de Atención Primaria de Seoane de Caurel. Lugo

DEFINICIÓN

Colesterol HDL (cHDL) e hipoalfalipoproteinemia son dos términos sinónimos que hacen referencia a aquellas concentraciones de cHDL inferiores al percentil 10 de su distribución en una determinada población, tras ajustar por edad y sexo. En España dicha cifra se encuentra en torno a 35 mg/dl en los hombres y a los 42 mg/dl en las mujeres en edad adulta. Si bien esto es así, a efectos prácticos es mucho más importante la definición del cHDL bajo en función del riesgo cardiovascular.

EL cHDL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Diversos estudios, como el de Framingham en Estados Unidos y el PROCAM en Europa, han demostrado que el cHDL es un buen marcador lipídico de riesgo cardiovascular en las poblaciones occidentales, siendo su papel directo en el inicio y evolución de las lesiones arterioscleróticas vasculares, y su relación con dicho riesgo inversa (a mayor cHDL, menor

riesgo) y continua. Tradicionalmente se consideró que concentraciones inferiores a 35 mg/dl eran de especial riesgo, adoptándose como límite para la definición de hipoalfalipoproteinemia, pero recientemente, el National Cholesterol Education Program (NCEP) americano, en el informe ATP III, hace una nueva definición del cHDL bajo considerándolo con concentraciones inferiores a 40 mg/dl, con el objetivo de ganar sensibilidad en la predicción del riesgo cardiovascular (se reducen los falsos negativos) y señalar su importancia.

Sin embargo, el mecanismo de la relación entre el cHDL y el riesgo cardiovascular no está totalmente aclarado. El cHDL pierde gran parte de su poder predictivo cuando se ajusta estadísticamente por otros marcadores del síndrome metabólico, su metabolismo es muy complejo, ya que las partículas que integran este grupo de lipoproteínas son muy heterogéneas, e incluso se ha especulado con la posibilidad de que sea únicamente un marcador de una situación metabólica proaterogénica, pero sin efecto directo sobre la arteriosclerosis. Todo ello, junto a que no se dispone de fármacos que actúen selectivamente a este nivel y que tampoco disponemos de recomendaciones específicas para el tratamiento de las concentraciones bajas de cHDL aceptadas internacionalmente, hace que se precisen más evidencias antes de plantear cualquier tratamiento para modificar la concentración de cHDL en la población.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN SITUACIONES CON cHDL BAJO

No se puede asumir que un incremento en el cHDL vaya a acompañarse inexorablemente de una reducción en la incidencia de la enfermedad cardiovascular, siendo, globalmente, las modificaciones conseguidas con fármacos pobres predictoras del beneficio clínico. Los incrementos de las cifras de cHDL conseguidos como consecuencia de la corrección de determinadas situaciones probablemente se acompañen de un notable mejor pronóstico cardiovascular, ya que no todas las alfalipoproteinemias suponen el mismo riesgo cardiovascular. Existen factores que lo modifican, ligados tanto al fenotipo lipídico como a su etiología. Podríamos decir que es más importante la causa que produce las bajas cifras de cHDL que su propia concentración, acompañándose de un riesgo superior aquellas situaciones de defecto en la síntesis de las partículas que las derivadas del incremento del catabolismo hepático.

Son subgrupos de especial riesgo y mortalidad cardiovascular, y requerirán un abordaje más agresivo de la dislipemia, los siguientes:

- cHDL < 40 mg/dl, con colesterol total/cHDL > 5, y cifras elevadas de triglicéridos.
- cHDL < 40 mg/dl, con colesterol total/cHDL > 5, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.

- cHDL bajo asociado al síndrome metabólico.
- cHDL bajo asociado a la hiperlipemias genéticas.
- cHDL bajo asociado a mutaciones en el gen ABCA1 (en homocigosidad determina la enfermedad de Tangier).

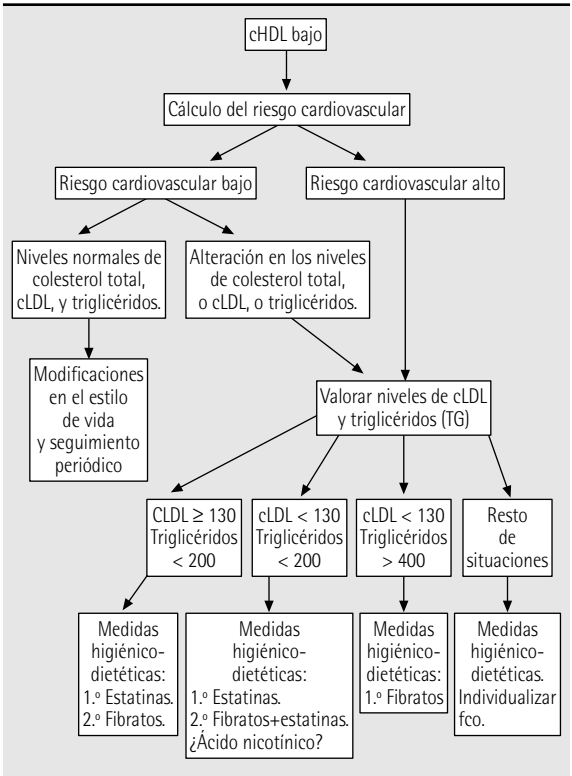
INTERVENCIONES DIRIGIDAS A MODIFICAR LAS CONCENTRACIONES DE cHDL

Aunque no tenemos ninguna intervención que actúe selectivamente aumentando la concentración de HDL, se pueden hacer una serie de recomendaciones prácticas avaladas por los resultados de los diferentes estudios existentes en la literatura científica. El National Cholesterol Education Program, en el ATP III, recoge entre las siguientes intervenciones dirigidas a modificar la concentración de cHDL:

Intervención	Modificación cHDL (%)
Pérdida de peso en sobrepeso u obesidad	+ 5-10
Aumento de actividad física (con disminución de grasa visceral)	+ 5-30
Abstención del tabaquismo	+ 5
Tratamiento con estatinas	+5-10
Tratamiento con fibratos	+ 5-15
Tratamiento con ácido nicotínico	+ 15-30

CÓMO ESTABLECER EL TRATAMIENTO

Para establecer el tratamiento a seguir en un paciente con cHDL bajo, debe valorarse de forma conjunta el riesgo cardiovascular y el perfil lipídico del paciente.



El National Cholesterol Education Program, en el ATP III, hace gran hincapié en la importancia del cHDL como factor de riesgo cardiovascular, muy especialmente en el contexto del síndrome metabólico; sin embargo, no establece ningún objetivo terapéutico basado en la concentración de cHDL y continúa señalando al cLDL como objetivo, siendo el primero un fac-

tor de riesgo más entre los que modifican la intensidad del objetivo sobre cLDL, pero sin ser concebido como una diana en sí mismo. Señala la importancia de los cambios en el estilo de vida, y destaca a las estatinas como tratamiento cuando predominan las alteraciones en la cifra de cLDL y a los fibratos cuando predominan las alteraciones en la cifra de triglicéridos. Las conclusiones publicadas en el Documento para el Control de la Colesterolemia en España publicado en el año 2000 son similares. Siguiendo las recomendaciones de ambos, se propone el algoritmo de la página anterior para el abordaje de los pacientes con cHDL bajo.

BIBLIOGRAFÍA

Civeira F, Gonzalvo C, Sesma J, García-Álvarez I. La hipoalfalipoproteinemia como diana terapéutica de los inhibidores de la HMG-coA reductasa. Clin Invest Arterioscl 2002; 14 (supl 4): 61-70.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2.486-97.

Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la Colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Clin Invest Arterioscl 2000; 12: 125-52.

Arder DJ, Rosas S. Management of select lipid abnormalities. Med Clin North Am 2000; 84: 43-61.

Watts GF. Treating patients with low HDL-cholesterol: choices, issues and opportunities. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001; 2: 118-22.

Hiperlipemias en situaciones especiales

Dr. Isidro López Rodríguez

Médico de Atención Primaria.
U.A.P. Begonte. Lugo

Varias son las situaciones que, por motivos de prevalencia, implicaciones de pronóstico, o farmacoterapia, requieren una consideración diferente, e individualizada, a las generalidades vertidas en los capítulos de dislipemias precedentes.

Tales situaciones son:

1. Diabetes mellitus.
2. Niños.
3. Ancianos.
4. Menopausia.
5. Embarazo.

DIABETES MELLITUS

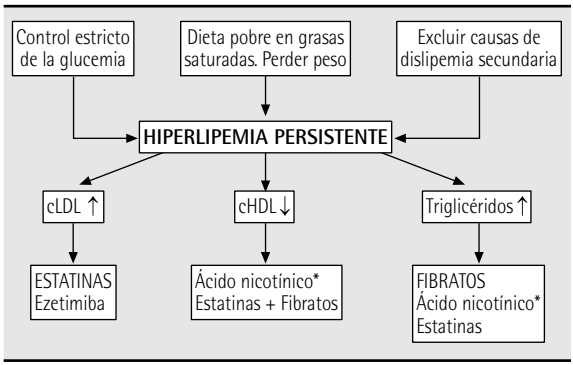
Asumido que la DM2 es una situación de muy alto riesgo para el desarrollo de complicaciones por aterosclerosis, nos centraremos en uno de los aspectos clave de esta particular connotación de riesgo, cual es la dislipemia diabética.

La dislipemia diabética (DD) consiste en una elevación de los triglicéridos VLDL, descenso del cHDL, y partículas LDL pequeñas y densas. Pero, de un modo

más pormenorizado, existen múltiples alteraciones lipídicas en la DM2 que le confieren la especial situación de enfermedad aterogénica:

- Modificaciones de VLDL:
  - Variaciones de tamaño.
  - Aumento del contenido en colesterol.
  - Aumento del contenido en Apo E.
  - Cúmulo de remanentes (IDL).
- Modificaciones de LDL:
  - Aumento de partículas pequeñas y densas.
  - Glucosilación de Apo B.
  - Oxidación lipoproteica.
  - Disminución de cHDL.
  - Hiperlipemia postprandial.
  - Hipercoagulabilidad.

Establecido el patrón lipídico específico de la DM2, la estrategia de manejo de la misma sería la siguiente:



* Nunca se empleará en pacientes con mal control metabólico. En todos los demás entraña una situación de riesgo especial, requiere un manejo muy cuidadoso y un seguimiento estricto.

En toda situación de DM2, los fármacos de probada efectividad clínica son las estatinas, y en segundo lugar los fibratos; si bien, en este último caso las precauciones en el contexto de la DM2 han de ser mayores que las que se consideren en el caso de las estatinas.

NIÑOS

Los niveles de lípidos en los niños de ambos sexos son similares hasta la pubertad, momento en el que el cHDL desciende unos 10 mg/dl sólo en el caso de los niños, en tanto que el cLDL se incrementa en unos 5 mg/dl en las niñas. Estos cambios, que son atribuibles al cambio hormonal, persisten a lo largo de la vida (si bien será menos marcado en el caso de los ancianos).

Un dato interesante, en este segmento de población, es que se ha constatado la relación existente entre las concentraciones de lípidos presentes en la infancia, y las que se observan posteriormente en la edad adulta. Este fenómeno, que se conoce con el nombre de «persistencia» (*tracking*), se observó para cualquier edad y sexo, a lo largo del tiempo, y se mantiene dentro del mismo percentil. De este modo, podemos decir que la hipercolesterolemia en la infancia es un factor de riesgo para presentar hipercolesterolemia en la edad adulta, la cual, a su vez, es un factor de riesgo demostrado para ECV.

El umbral para el diagnóstico de hipercolesterolemia en el niño viene establecido de modo muy dife-

rente al caso de los adultos, y sólo se considera este diagnóstico cuando la cifra de colesterol total se sitúa por encima del percentil 95 (P95) para su edad y sexo.

La prudencia, los riesgos de una excesiva intervención farmacológica en los niños, la correlación con la hipercolesterolemia en la edad adulta no observable en todos los casos y la ausencia de estudios que demuestren el beneficio de la intervención en la infancia, desaconsejan la estrategia de cribado poblacional para detectar casos de dislipemia. Lo admitido, por tanto, es la determinación selectiva de lípidos en aquellos casos de alto riesgo.

En este grupo de edad los fármacos hipolipemiantes no han sido evaluados suficientemente, por lo que el manejo de la dislipemia en esta población entraña diferencias importantes. No obstante, en los últimos años se ha avanzado en este campo, y se considera el empleo de algunas estatinas a partir de la edad de 10 años.

La primera oportunidad de intervención, en este grupo de edad, serán siempre las medidas higiénico-dietéticas, aspecto en el que se ha de insistir antes de pasar a un abordaje farmacológico. La base fundamental del tratamiento es la dieta, con medidas ya contrastadas, que son válidas para niños desde los 2 años de edad, si bien han de evitarse aquellas pautas que conlleven una restricción de grasa y colesterol para niños menores de 2 años.

Sólo después de que tales intervenciones hayan fracasado está indicado el tratamiento farmacológico, aunque sólo en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota, cuando tras dieta adecuada durante al menos un año, el colesterol total permanece por encima de 225-250 mg/dl y el cLDL es superior a 190 mg/dl y existen otros factores de riesgo cardiovascular (infarto de miocardio prematuro en la familia, lipoproteína (a) elevada, etc.). Dicho tratamiento podría iniciarse, de estar claramente indicado y siendo ineludible, a partir de los 3 años de edad, figurando como primera indicación las resinas. Para aquellos casos más graves de hipercolesterolemia familiar, y ante el fracaso o el rechazo de las resinas, cabe plantearse la necesidad de indicar estatinas, ya que el riesgo de ECV precoz en estos casos es de hasta un 20% en la cuarta década de la vida.

ANCIANOS

Los individuos de mayor edad parecen responder igualmente bien que los más jóvenes al empleo de estatinas. A esta consideración debemos añadir que el riesgo absoluto de muerte por ECV en el anciano es mayor que a cualquier otro segmento de edad, por lo que la intervención sobre dicho colectivo será de mejor cociente coste/beneficio.

Desde la publicación de los datos de los estudios HPS, ASCOT-LLA, y PROSPER sabemos que la intervención farmacológica sobre elevados niveles de cLDL en ancianos de hasta 80 años es claramente benefi-

ciosa, en términos de reducción de morbimortalidad CV. En el estudio PROSPER el tratamiento con Pravastatina demostró ser beneficioso, especialmente en el subgrupo de pacientes varones.

Por tales motivos, y de acuerdo con lo indicado en el ATP III, no hay razón para la restricción del empleo de estatinas en este grupo de población en aquellos casos en los que existe una ECV establecida. Así se indica que todos los pacientes ancianos se benefician de dicha alternativa terapéutica según su riesgo cardiovascular, y teniendo en cuenta las variables asociadas a su calidad de vida. En el caso de la prevención primaria, se aconseja la adopción de hábitos de vida cardiosaludables, y en el caso de individuos con elevado riesgo CV, o con enfermedad subclínica avanzada, se indica el uso de una estatina para el control de los niveles de cLDL.

MUJERES – MENOPAUSIA

El de las mujeres fue otro colectivo tradicionalmente excluido de los ensayos clínicos, debido a la confusión reinante sobre el efecto protector de las hormonas sexuales femeninas en la morbimortalidad CV, especialmente antes de la menopausia. Sin embargo, ha sido comprobada la relación entre niveles elevados de colesterol y ECV, para la mujer, a todas las edades.

El debate cobra mayor importancia una vez que la mujer ha alcanzado la menopausia, momento en el

cual la situación pretendidamente favorable desaparece. Y una vez que la THS ha demostrado su total ausencia de efectividad en temas de salud CV, adquiere mayor importancia relativa el manejo de las situaciones de riesgo CV en la mujer.

La menopausia, sin embargo, no representa tan aguda delimitación en el nivel de riesgo como inicialmente se le atribuyó, a la luz de lo indicado en algunos estudios epidemiológicos. No obstante, sí que está bien establecido que la menopausia precoz se asocia a un mayor riesgo de ECV, situación que era revertida por el aporte exógeno de estrógenos. En línea con esto se comprobó que la administración de tal hormona conllevaba un descenso del cLDL, elevación del cHDL y aumento de los triglicéridos.

Basándonos en todo lo indicado, y en la diferente edad de inicio del evento CV entre el hombre y la mujer, fue por lo que se sentó la indicación, de modo empírico, de la THS como medida de prevención de la ECV en la mujer; sin embargo, a partir de la evidencia actualmente disponible, en modo alguno se recomienda la THS para la prevención de la ECV, en ninguno de sus niveles.

El tratamiento farmacológico, en general, se basa en los niveles de cLDL (a partir de unos triglicéridos inferiores a 200 mg/dl), estableciéndose los siguientes umbrales de intervención:

– cLDL ≥ 220 mg/dl en mujeres de bajo riesgo y premenopáusicas.

– cLDL ≥ 190 mg/dl en mujeres postmenopáusicas con menos de dos factores de riesgo CV.

– cLDL ≥ 160 mg/dl en mujeres postmenopáusicas con dos o más factores de riesgo CV.

De este modo, si los triglicéridos están entre 200 y 400 mg/dl, el tratamiento indicado sería una estatina (alternativa el ácido nicotínico). Para niveles de triglicéridos mayores de 400 mg/dl se considerarían las anteriores opciones además de los fibratos, o una asociación de los anteriores.

El estudio HPS ha terminado de precisar la situación correcta para este segmento de población, sentando la indicación para la intervención con una estatina en aquellos casos de prevención secundaria, o algún equivalente de riesgo CV (DM2, riesgo CV > 20% a los 10 años). Al igual que en el resto de los adultos, cabe considerar otras opciones farmacológicas si la dislipemia subyacente, u otras circunstancias concurrentes, así lo aconsejaran.

EMBARAZO

Las mujeres embarazadas con ECV suponen el 1% en los centros de seguimiento de embarazos. La ECV sintomática es raramente una condición concurrente en el embarazo, y en general es una consecuencia de alguno de los grandes factores predisponentes: DM de larga evolución, hipercolesterolemia familiar, tabaquismo.

Casi todo el conocimiento obtenido a este respecto procede de estudios clínicos retrospectivos, y el tratamiento y recomendaciones provienen de instituciones dedicadas a su atención, o de la extrapolación de datos de otros estudios. En estos casos, la aparición de una ECV conlleva un riesgo elevado para otras complicaciones, que incluyen: ICC, arritmias, ACVA.

El manejo de dicha anomalía, en el período que sigue al parto, en modo alguno difiere del de cualquier otro paciente con ECV, con la particularidad derivada del empleo de fármacos que puedan ser excretados a través de la leche materna. En la situación previa al parto cabe contemplar la intervención con fármacos hipolipemiantes con la misma cautela que en el caso de los niños, por lo que, de ser preciso, ha de recurrirse al empleo de resinas de intercambio iónico que, como es bien sabido, no perjudican la absorción de vitaminas u otros nutrientes esenciales para el feto y la madre. Se recuerda que en la ficha técnica de las estatinas figura como contraindicación el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

Alonso Karlezi R, Mata López P. Terapéutica de la hiperlipidemia y de otros factores de riesgo cardiovasculares: homocisteína, fibrinógeno, lipoproteína (a) genética. En: Íñiguez Romo A (ed.). Terapéutica cardiovascular. Barcelona: Medicina STM Editores SL; 2004. p. 87-104.

Campbell IW, Lebovitz H. Diabetes mellitus. Barcelona: J&C Ediciones Médicas SL; 2002.

Civeira F, Atherosclerosis; 2004.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2.486-97.

Garrido JA, De Oya M. Dislipemias y riesgo vascular en el niño. En: Sociedad Española de Arteriosclerosis (ed.). Lípidos, arteriosclerosis y riesgo cardiovascular. Madrid: Drug Farma SL; 2002. p. 89-98.

González-Santos P, Abarca M, Aguado F, Escolar JL, Valdivielso P. Hiperlipidemia y enfermedad coronaria en la diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID). En: De Oya M, Garcés C (eds.). Metabolismo Lipídico. Sociedad y Colesterol. Madrid: IDEPSA; 1997. p. 22-35.

Pascual R, Pérez C. Dislipemias en la mujer y el anciano. En: Sociedad Española de Arteriosclerosis (ed.). Lípidos, arteriosclerosis y riesgo cardiovascular. Madrid: Drug Farma SL; 2002. p. 99-114.

Probstfield JL. Use of lipid lowering agents in the prevention of cardiovascular disease. En: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ (eds.). Evidence-Based Cardiology. London: BMJ Books; 2003. p. 130-45.

Rossow JE. Postmonopausal hormone therapy and cardiovascular disease. En: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ (eds.). Evidence-Based Cardiology. London: BMJ Books; 2003. p. 244-58.

Siu S, Colman JM. Heart disease and pregnancy. En: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ (eds.). Evidence-Based Cardiology. London: BMJ Books; 2003. p. 853-63.

Farmacoterapia de las dislipemias

Dr. Isidro López Rodríguez

Médico de Atención Primaria.
U.A.P. Begonte. Lugo

Si bien las dislipemias constituyen un mosaico de patrones de alteración de los lípidos, con clara identidad individual *per se*, se considera su manejo farmacológico de un modo conjunto, ya que las diferencias de la farmacopea residirán más en los matices que en parte sustancial alguna.

De este modo, se hace referencia a la procedencia del colesterol en sangre, a fin de que sirva de hilo conductor para el desarrollo del capítulo, desde la consideración de la hipercolesterolemia como paradigma de dislipemia. Dos son las fuentes de las que proviene el colesterol que podemos encontrar en la circulación sanguínea:

- Absorción intestinal. Procede de: células epiteliales del intestino, colesterol excretado por bilis y colesterol proveniente de la dieta.

- Síntesis hepática. Es de donde proviene la mayor cantidad del colesterol circulante, que se origina a partir del acetato. También puede sintetizarse en otros tejidos, si bien su importancia metabólica es escasa.

Pero, independientemente de los orígenes del colesterol, es el hígado el principal órgano regulador que determina los niveles de cLDL que se hallan presentes en la sangre. Y es, por lo tanto, el hígado la principal diana de la actuación farmacológica en el manejo de las dislipemias, incluso de modo indirecto, al constituir el paso de metabolismo obligado para la mayor parte de los fármacos hoy disponibles.

En virtud de lo anteriormente expuesto, se pueden clasificar los fármacos para el tratamiento de las dislipemias del siguiente modo:

1. Fármacos que actúan principalmente sobre la vía de síntesis hepática del colesterol: inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A-reductasa, también denominadas *estatinas*.

2. Fármacos que actúan principalmente sobre la fuente intestinal del colesterol. Caben dos tipos de acción diferenciada:

   – Secuestrando el colesterol de las sales biliares, que son las denominadas *resinas de intercambio iónico*.

   – Inhibiendo la absorción del colesterol por las células intestinales, que es el fármaco denominado *ezetimiba*.

3. Fármacos con mecanismo de actuación pluripotencial o no desentrañado completamente. Se incluyen aquí dos grupos farmacológicos diferentes: *fibratos* y *ácido nicotínico*.

NNT según evento	AFCAPS[1]	WOSCOPS[1]	4S	LIPID	CARE	HPS
IAM o muerte por CC	244	208			167	
IAM no mortal		263				47
IAM	435		115	210	111	
IAM o angor inestable	256					
Evento coronario mayor			81			
Muerte por CC	3.333	1.000		169	455	85
Muerte por ECV	2.500	714				
Mortalidad total		556	164	197	639	57
Revascularización	323	625	92	226	106	48

[1] Son estudios de prevención primaria. Los demás son de prevención secundaria.
IAM = Infarto agudo de miocardio; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = Enfermedad cardiovascular.

RESINAS SECUESTRADORAS DE ÁCIDOS BILIARES

Aproximadamente el 30-50% del colesterol sintetizado en el hígado es convertido en ácidos biliares, que promueven la solubilización del colesterol. Sobre este punto de la digestión es donde van a actuar las resinas, inhibiendo la reabsorción de dichas sales.

Las resinas son sustancias que no se absorben y que permanecen en el intestino, con lo que al unirse a las sales biliares hace que haya una disminución de la disponibilidad de colesterol y a nivel hepático se produce una mayor expresión de receptores de LDL.

Estas sustancias disminuyen el colesterol total en un 10-25%, y el colesterol LDL en un 15-30%, dependiendo de la dosis utilizada. El 75% de su efecto se

consigue con dosis medias, que son de 12 g para la *Colestiramina*, y de 15 g para el *Colestipol*. A dosis más altas predominan los efectos indeseables, que se observan sobre todo a nivel gastrointestinal. El colesterol HDL puede aumentar hasta un 3-5%, en tanto que los triglicéridos se elevan en un 10%.

Las resinas han demostrado su efectividad en varios ensayos clínicos: LRC-CPPT, NHLBI II y STARS (aparte de otros estudios en los que se emplearon asociadas a otros fármacos). No obstante, su gran problema es su tolerabilidad, y se han observado trastornos gastrointestinales de diversa intensidad en el 20% de los casos. Efectos adversos más frecuentes: estreñimiento, pirosis y dolor abdominal.

Se han documentado interacciones con: glucósidos cardíacos, diuréticos tiazídicos, hormonas tiroideas, anticoagulantes orales, propranolol, estrógenos y algunas vitaminas liposolubles. Por ello se recomienda que la administración de cualquier fármaco se haga 1 hora antes, o 4 horas después, de la toma de resinas.

Las resinas están indicadas para el tratamiento de la hipercolesterolemia pura (fenotipo IIa), especialmente en el tratamiento de niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota a partir de los 8-10 años de edad. También pueden asociarse a estatinas y fibratos en casos de respuestas incompletas a cualquiera de ellos.

FIBRATOS

Los mecanismos de acción de los fibratos son muy complejos, y sólo muy recientemente se ha descrito que su efecto es mediado por unos receptores denominados receptores nucleares activados por los proliferadores de peroxisomas α (PPARα), que controlan una gran variedad de funciones celulares mediante la regulación genética. La activación de tales receptores conlleva un aumento del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. El efecto de los fibratos sobre el colesterol es moderado, actuando discretamente sobre la HMG-CoA-reductasa, y promoviendo la eliminación biliar de colesterol.

El resultado derivado del tratamiento con fibratos es una reducción de la hipertrigliceridemia y un aumento del colesterol-HDL. Estas sustancias pueden reducir hasta un 60% las concentraciones de triglicéridos y aumentar hasta un 20% las concentraciones de cHDL.

Los fibratos disponibles en nuestro país son: *gemfibrozilo, fenofibrato* y *bezafibrato*. Están indicados en la hipertrigliceridemia grave, en la hiperlipidemia mixta aterógena y en la hipercolesterolemia mixta y moderada (especialmente si se acompañan de cHDL bajo).

Su efectividad en la reducción de eventos cardiovasculares quedó demostrada en los estudios BIP, VA-HIT y DAIS.

Sus efectos adversos más frecuentes son: molestias gastrointestinales, cefalea, trastornos del sueño, mialgias, disminución de la libido y erupciones cutáneas.

Se metabolizan por la vía del citocromo, de donde deriva su potencialidad de interacción con otros fármacos que comparten dicha vía, y pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes orales. Debe ajustarse su dosis en caso de insuficiencia renal grave.

ÁCIDO NICOTÍNICO

No comercializado en España, su mecanismo de acción es doble; por una parte, actúa reduciendo la lipólisis inducida por la lipasa, en el tejido adiposo, y, por otra, disminuye la esterificación de los triglicéridos en el hígado. Es el agente farmacológico que mayor incremento de cHDL determina.

Su dosis habitual es de 1-3 g/día. La reducción de cLDL llega a ser de hasta el 40%, reduce los triglicéridos 20-80%, y eleva el cHDL el 25%. No tiene, sin embargo, estudios de efectividad clínica disponibles.

Efectos adversos más frecuentes: enrojecimiento cutáneo (en más del 80% de casos), prurito, trastornos gastrointestinales, cuadro pseudogripal. Debe ser administrado con las comidas, y debe evitarse su administración conjunta con alcohol o con bebidas calientes. Estos efectos son mínimos en las nuevas formulaciones.

Debe ser tenido en cuenta que el ácido nicotínico puede alterar de modo notable el metabolismo

de la glucosa, por más que en pacientes diabéticos ha demostrado mejorar su perfil dislipémico. Aquellos individuos que presentan una glucemia en ayunas < 100 mg/dl podrían tomar ácido nicotínico con muy bajo riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

EZETIMIBA

Es la primera de una clase de moléculas que inhiben selectivamente la absorción del colesterol de la dieta y de la bilis intestinal. Bloquean el transportador transmembrana de colesterol NPC1-L1 en el intestino. No afecta la absorción de los triglicéridos, ni de las vitaminas liposolubles.

No tiene metabolización por la vía del citocromo P450, por lo que no se han descrito interacciones farmacológicas con fármacos que comparten esta vía metabólica. El 78% se excreta sin alteración alguna en heces, y el 11% se elimina por orina.

Su inicio de acción es rápido (< 90 minutos), y su vida media es de 22-24 horas, por lo que es suficiente la dosis única. Determina una reducción del 13% en la cifra de colesterol total, y de un 22% en la de cLDL. También supone la reducción de concentraciones de esteroles vegetales de hasta un 40%.

En monoterapia, a dosis de 10 mg, produce una reducción del 18% en el cLDL, pero si se asocia a cualquier estatina su efecto pasa a ser de un 21% adicional sobre el efecto de aquélla. Este efecto aditivo es

independiente de la estatina utilizada, y dicho efecto, sumado al de una dosis mínima de estatina, resulta ser mayor que la dosis máxima de cualquier estatina administrada sola.

Su administración es bien tolerada y segura, y se observaron molestias gastrointestinales sólo en el 10% de los casos.

El corto período de empleo en práctica clínica hace que no se dispongan de datos de efectividad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

Alonso Karlezi R, Mata López P. Terapéutica de la hiperlipidemia y de otros factores de riesgo cardiovasculares: homocisteína, fibrinógeno, lipoproteína (a) genética. En: Íñiguez Romo A (ed.). Terapéutica cardiovascular. Barcelona: Medicina STM Editores SL; 2004. p. 87-104.

Bays J, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 779-90.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2.486-97.

Gil Núñez AC. García Pastor A. Beneficio de las estatinas en la prevención del ictus isquémico y la enfermedad arterial periférica. Rev Esp Cardiol 2003; 3(Supl C): 60C-73C.

Knopp RH. Drug Treatment of Lipid Disorders. N Engl J Med 1999; 341: 498-511.

Probstfield JL. Use of lipid lowering agents in the prevention of cardiovascular disease. En: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ,

Fallen EL, Gersh BJ (eds.). Evidence-Based Cardiology. London: BMJ Books; 2003. p. 130-45.

Ros E. Inhibición de la absorción intestinal del colesterol: nueva diana terapéutica en la reducción de la colesterolemia. Clin Invest Arterioscl 2003; 15: 261-75.

Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Delpón E. Farmacología clínica de las estatinas. Rev Esp Cardiol 2003; 3(Supl C): 2C-13C.

WEBS DE INTERÉS

www.searteriosclerosis.org.

www.lipidsonline.org.

www.cardioatrio.com.

http://bmj.bmjjournals.com/collections/.

Cambio de hábitos de vida

Dra. Ana de Santiago Nocito
Médico de Familia. Centro de Salud de Meco.
Consultorio de los Santos de la Humosa. Madrid.
IMS. Área 3 de Atención Primaria

El objetivo final en el tratamiento de las dislipemias es la reducción del riesgo cardiovascular. Dado que el riesgo cardiovascular total viene dado por varios factores modificables, además de los lípidos plasmáticos, es consecuente la modificación conjunta de todos ellos. El consejo debe incidir en una alimentación adecuada, practicar ejercicio físico, abandonar el uso del tabaco. En una buena parte de la población estas medidas serán el tratamiento suficiente para igualar su morbimortalidad cardiovascular a la de la población general. En aquellos que precisen hipolipemiantes, la dieta será útil para reducir sus necesidades de fármacos, y el resto de las medidas mejorarán su perfil de riesgo.

ALIMENTACIÓN

La alimentación del paciente hipercolesterolémico ha de perseguir dos objetivos: reducir los lípidos plasmáticos y evitar el sobrepeso.

La obesidad se relaciona con una mayor morbimortalidad cardiovascular. Incrementa la tensión arterial, reduce la tolerancia a la glucosa, se asocia a aumen-

to del colesterol total, del ligado a LDL y de los triglicéridos, y reduce el colesterol ligado a las HDL. Una dieta con aporte calórico restringido y el ejercicio físico deben perseguir el objetivo de un índice de masa corporal entre 20 y 25 kg/m^2.

En España hemos comido tradicionalmente una dieta saludable, rica en grasa monoinsaturada (gracias al aceite de oliva), con alto contenido de fruta y verdura. Los hidratos de carbono de la dieta mediterránea provienen fundamentalmente de los cereales. El pescado ha sido una de nuestras cenas escogidas. Con este tipo de alimentación nos acogemos a una distribución de nutrientes como la recomendada por los consensos vigentes que exponemos en la tabla 1. Esta dieta reduce el colesterol plasmático total, el ligado a LDL y a VLDL, manteniendo estable el colesterol HDL o elevándolo. Reduce los mecanismos protrombóticos que se asocian a la aterosclerosis, activa los mecanismos fibrinolíticos que reducen el riesgo de trombosis, y aporta los efectos antioxidantes de la vitamina C, los ß-carotenos y los flavonoides. Las recomendaciones dietéticas generales de la Sociedad Española de Arteriosclerosis se exponen en la tabla 2.

Dentro de las carnes, se consideran más adecuadas las de pollo, pavo y conejo, y se desaconsejan el ovino, el cerdo y las carnes rojas. Se recomienda retirar las partes grasas de la carne, como el sebo y la piel de las aves, de modo que se reduzca el consumo de grasa saturada y de colesterol. Se desaconsejan los

Tabla 1. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis en la composición de la dieta

Principios inmediatos	Porcentaje de calorías del total de la dieta
Grasas	30-35%
– *Ácidos grasos saturados*	*< 10%*
– *Ácidos grasos monosaturados*	*15-20%*
– *Ácidos grasos poliinsaturados*	*< 7%*
Hidratos de carbono	50-55%
Proteínas	10-15%
Fibra	Abundante

embutidos y la casquería. Se puede tomar jamón, pero retirando el sebo.

Se aconseja consumir diariamente pescado, sobre todo azul que, a pesar de tener mayor contenido en grasa, es particularmente rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Se debe de limitar el consumo de crustáceos y cefalópodos por su alto contenido en colesterol y comer a voluntad el marisco de concha.

Los cereales y pastas son recomendables; no así los hidratos de carbono de absorción rápida (azúcares refinados). Se desaconseja en general la bollería por su alto contenido en grasas saturadas, ya procedentes de mantecas (mantequilla y sebo), como de grasas vegetales saturadas (coco, palma y palmiste).

Las frutas y verduras han de ser un plato fuerte de nuestra alimentación. La fibra alimentaria que contienen ayuda a disminuir el colesterol ligado a LDL. Proporcionan además vitaminas, ácido fólico y antio-

Tabla 2. Recomendaciones dietéticas generales para prevenir la arteriosclerosis

	Alimentos recomendables a diario	Consumo limitado a 2 ó 3 veces por semana	Alimentos desaconsejados
Cereales	Pan*, arroz*, pasta*, harinas, cereales (preferentemente integrales), galletas integrales.	*Pastas con huevo.	Bollería, ganchitos, galletas.
Frutas, verduras y legumbres	Todas. Las legumbres* están especialmente recomendadas.	Aguacate*, aceitunas*, patatas fritas en un aceite adecuado*.	Patatas chips, patatas o verduras fritas en grasa o aceites no recomendados, coco.
Huevos, leche y derivados	Leche y yogur desnatados, productos comerciales elaborados con leche descremada, clara de huevo.	Queso fresco o con bajo contenido en grasa, leche y yogur semidescremados, huevo entero.	Leche entera, nata, cremas y flanes, quesos duros o muy grasos.
Pescado y marisco	Pescado blanco, pescado azul*, atún en lata*, marisco de concha fresco o en lata .	Bacalao salado, sardinas en lata, calamares, gambas, langostinos, cangrejos.	Huevas de pescado, pescado frito en aceites o grasas no recomendados.
Carnes y aves	Pollo y pavo sin piel, conejo.	Vaca, buey, ternera, cordero, cerdo y jamón (partes magras), salchichas de pollo o ternera, venado, caza.	Embutidos en general, bacon, hamburguesas comerciales, salchicha, vísceras, pato, ganso, paté.

Se pueden utilizar todo tipo de condimentos, ahora bien, la sal debe de ser utilizada con moderación. Las carnes y aves pueden consumirse una vez al día en cantidad inferior a los 180 g (serán 125 g si obesidad). Las carnes rojas 2 ó 3 veces por semana. Se debe de retirar la grasa visible de la carne o la piel de pollo antes de cocinar. La dieta debe modificarse en caso de hipertrigliceridemia o sobrepeso limitando las porciones de los alimentos marcados con un asterisco (*).

Tabla 2. Recomendaciones dietéticas generales para prevenir la arteriosclerosis *(continuación)*

	Alimentos recomendables a diario	Consumo limitado a 2 ó 3 veces por semana	Alimentos desaconsejados
Aceites y grasas*	Aceite de oliva, girasol y maíz.	Margarinas vegetales.	Mantequilla, manteca de cerdo, tocino, aceite de palma y coco.
Postres	Mermelada*, miel, azúcar*, repostería casera hecha con leche descremada, sorbetes, frutos en almíbar*.	Flan sin huevo, caramelos*, turrón*, mazapán*, dulces caseros hechos con una grasa adecuada*.	Chocolates y pasteles, postres que contienen leche entera, huevo, nata o mantequilla, tartas comerciales.
Frutos secos*	Almendras, avellanas, castañas, nueces, dátiles.	Cacahuetes.	Cacahuetes salados, coco.
Especias y salsas	Sofritos, pimienta, mostaza, hierbas, vinagreta, alioli, caldos vegetales.	Aliños de ensalada pobres en grasa, mayonesa, besamel elaborada con leche desnatada.	Salsas hechas con mantequilla, margarina, leche entera y grasas animales.
Bebidas	Agua mineral, zumos, infusiones, café, vino*, cerveza* (2 x día).	Refrescos azucarados*, bebidas alcohólicas de alta graduación*.	Bebidas con chocolate, café irlandés.

Se pueden utilizar todo tipo de condimentos, ahora bien, la sal debe de ser utilizada con moderación. Las carnes y aves pueden consumirse una vez al día en cantidad inferior a los 180 g (serán 125 g si obesidad). Las carnes rojas 2 ó 3 veces por semana. Se debe de retirar la grasa visible de la carne o la piel de pollo antes de cocinar. La dieta debe modificarse en caso de hipertrigliceridemia o sobrepeso limitando las porciones de los alimentos marcados con un asterisco (*).

xidantes (vitamina C, ß-carotenos, tocoferoles y flavonoides, entre otros). El contenido en grasa de las frutas es prácticamente inapreciable, excepto en el aguacate y el coco que contienen sobre todo ácidos grasos saturados. Las legumbres se aconsejan dos veces a la semana, limitándose sólo en las personas con sobrepeso.

El consumo de huevos debe ser moderado. Se puede recomendar consumir preferentemente las claras ya que éstas no contienen colesterol. También debe restringirse el consumo de lácteos enteros, ya que contienen altas cantidades de grasa saturada. Debe recomendarse el uso de productos desnatados. Los quesos curados suelen ser de mayor contenido graso (45-60%), mientras que los tiernos (desnatados y semidesnatados) tienen un 15-10% de grasa. Estos últimos son aconsejables por su alto contenido en calcio y vitamina D.

Los pacientes dislipémicos no obesos pueden tomar frutos secos. Las grasas que contienen son fundamentalmente insaturadas.

Los aceites de semillas (maíz, girasol, soja) contienen ácidos grasos poliinsaturados, fundamentalmente linoleico, por lo que el paciente dislipémico puede consumirlos con tranquilidad. En los aceites de palma, coco y palmiste predominan los ácidos grasos saturados. Se usan fundamentalmente en la bollería industrial, que por esta razón se desaconseja. Debe indicarse a los pacientes que desconfíen por esta cau-

sa de las etiquetas que hablan de «aceites vegetales» sin especificar su tipo, ya que esa no es una garantía de su carácter saludable. El aceite de oliva es rico sobre todo en ácido oleico, y contiene también linoleico y linolénico, vitaminas, carotenos, tocoferoles y compuestos fenólicos. Por ello, se considera la grasa ideal en la elaboración de una dieta que prevenga la arteriosclerosis.

Las margarinas son grasas vegetales modificadas para su solidificación mediante hidrogenación. Mediante estos procesos, los isómeros con dobles enlaces «cis» se transforman en ácidos grasos «trans», con lo que alteraban el metabolismo lipídico de forma similar a los ácidos grasos saturados. Por ello debían ser restringidas en la dieta del paciente. La mayor parte de las margarinas actuales tienen ya un 0% de «trans» y pueden consumirse.

Los llamados productos nutracéuticos son margarinas, salsas para ensalada o aperitivos que contienen fitosteroles. Estas sustancias interfieren en la absorción intestinal del colesterol, y son eficaces para disminuir el colesterol ligado a LDL con pocos efectos adversos. Otros productos nutracéuticos son la soja, el té verde, el *olean* (sustituto sintético de las grasas) y el *psyllium*. La colestina contiene una sustancia bioquímicamente similar a las estatinas, derivada de una levadura del arroz. Hoy por hoy, el uso de estas sustancias no deben suplantar un tratamiento reglado, aunque en el caso de fitoesteroles se recomienda comocomplemento adecuado.

Diferentes estudios epidemiológicos relacionan el consumo de vino a dosis moderadas con una disminución del riesgo cardiovascular. La cantidad que produce este efecto es el equivalente a una dosis entre 10 y 30 g al día. Se piensa que este efecto es debido a un aumento de los niveles de colesterol ligado a HDL. El alcohol disminuye además la agregación plaquetaria y actúa sobre los mecanismos de coagulación y fibrinolisis. Es posible que los polifenoles presentes en el vino tinto jueguen un papel como antioxidantes. No obstante, cantidades de alcohol superiores a 30 g diarios se asocian a un aumento de la mortalidad en la población, debida a ictus, miocardiopatía, cirrosis, pancreatitis y patología psiquiátrica, por lo cual el médico debe de ser prudente a la hora de aconsejar la modificación de los hábitos del paciente en relación con el consumo de bebidas alcohólicas.

No se ha demostrado que el café sea nocivo con respecto a los lípidos ni a la enfermedad coronaria, aunque en individuos predispuestos puede aumentar la tensión arterial y el gasto cardíaco. La sal tampoco influye en el perfil lipídico, pero sí en la función endotelial y en la tensión arterial, por lo que se ha de evitar su exceso en la dieta cuando se pretende un control del riesgo global.

En las hipertrigliceridemias es importante limitar el consumo total de grasa. Estudios recientes aconsejan aumentar en estos casos los ácidos grasos omega-3 de la dieta, bien mediante el consumo diario de pescado, bien mediante el aporte extra de aceites de pes-

cado o preparados comerciales de ácidos grasos de cadena corta. Los aceites de pescado disminuyen la síntesis de VLDL y reducen la apo B de las VLDL. La respuesta a estos aceites es dosis dependiente: un beneficio significativo en las concentraciones de triglicéridos plasmáticos requiere una ingesta de 10 a 15 g al día de eicosapentanoico o de docohexaenoico.

EJERCICIO FÍSICO

Múltiples estudios demuestran que el sedentarismo empeora el perfil de riesgo cardiovascular. La puesta en marcha de un programa de ejercicio produce disminución de peso en individuos obesos, aumenta el colesterol ligado a las HDL, disminuye el ligado a las LDL y los triglicéridos. Además mejora la tolerancia a la insulina, reduce la tensión arterial por descenso de las resistencias periféricas y mejora la función cardiovascular con aumento del consumo máximo de oxígeno y descenso de la frecuencia cardíaca para un mismo nivel de ejercicio.

La intervención ha de ser individualizada, adecuada a la edad y a las características físicas del paciente. Para que nuestro consejo tenga éxito hay que intentar que estas prácticas se incluyan en la vida diaria del paciente, bien modificando hábitos (utilizar el ascensor, caminar hasta el trabajo...), bien con la práctica de ejercicio regular preferentemente aerobio, de forma sistemática (andar rápido, nadar, bicicleta...). Es aconsejable que la práctica sea al menos de cinco días a la semana.

En personas no entrenadas es importante que el inicio de la actividad sea progresivo en intensidad, cantidad y frecuencia. Se ha de aumentar el nivel de ejercicio gradualmente, siendo el objetivo final realizar el trabajo al menos durante una hora con una intensidad que lleve a conseguir entre un 60-80% de la frecuencia cardíaca máxima teórica. Esta cifra se obtiene restando a 220 la edad en años del individuo. Para reducir el riesgo de lesiones musculoesqueléticas en las personas no entrenadas se debe realizar a días alternos con estiramientos en las fases de calentamiento y de enfriamiento.

En varones sanos mayores de 40 años o mujeres mayores de 50 es preciso hacer evaluación médica previa a la realización de ejercicio. Cuando se pretenda iniciar la práctica deportiva en individuos con historia de cardiopatía, con múltiples factores de riesgo cardiovascular o clínica sugestiva de cardiopatía coronaria, será preciso hacer una ergometría previa.

ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR

El tabaco es el responsable de casi un 30% de la mortalidad cardiovascular evitable y del 50% de la mortalidad total evitable en los países industrializados. El daño es proporcional al número de cigarrillos consumidos al día y a los años de uso del tabaco. El efecto aterogénico del tabaco es multifactorial. Por un lado induce un estado procoagulante por aumento de la activación plaquetaria, elevación de las concentra-

ciones de fibrinógeno y por aumento de la viscosidad sanguínea debida a la policitemia. Altera el metabolismo lipídico con aumento del colesterol total, de los triglicéridos y con disminución del colesterol ligado a las HDL. Asimismo, facilita la oxidación de las LDL. El hecho de fumar produce vasoconstricción coronaria por aumento del tono α-adrenérgico y disfunción endotelial.

Múltiples estudios han demostrado que el abandono del tabaco es eficaz para disminuir la mortalidad cardiovascular y global de individuo. El beneficio global de dejar de fumar aparece casi de inmediato. Sin embargo, el riesgo cardiovascular de los pacientes no se iguala al de la población no fumadora no cardiópata hasta pasados diez años, mientras que en tres años de abstinencia se iguala al de pacientes con cardiopatía no fumadores.

Dejar de fumar es un proceso complejo y difícil dado la adicción física y psíquica que entraña. Los factores que impulsan el éxito son la motivación del individuo, la confianza en la propia capacidad para dejar de fumar y la modulación de la dependencia. La identificación de un problema de salud que empeora con el hecho de fumar, en este caso la dislipemia, es posible que motive al paciente para abandonar su uso. El simple consejo médico hace que entre un 3 y 5% de los pacientes dejen de fumar. Aunque esta proporción parezca baja, la medida es enormemente eficiente, dado que se trata de una medida barata que afecta a una población grande. El consejo del médico ha de ser

personalizado, continuado y reforzado por diferentes profesionales y debe continuar con la ayuda necesaria para ello.

Es muy importante valorar el conocimiento y la actitud del paciente hacia el tabaquismo. Intentar el tratamiento en pacientes no receptivos condena al fracaso, de modo que en este tipo de pacientes la única medida aplicable es la información sobre los riesgos y los recordatorios sobre nuestra disponibilidad para ayudar en el proceso de abandono del hábito. También es imprescindible conocer el tipo de dependencia del paciente, para lo que puede ser útil el *test de dependencia de Fagerström*. En pacientes con alta dependencia a la nicotina será necesario el tratamiento sustitutivo junto con los programas de modificación de conducta. El uso de bupropion ha demostrado una elevada eficacia en el abandono del hábito en pacientes motivados, y debe ser llevado a cabo siempre con apoyo y seguimiento médico. Usando estas técnicas combinadas se obtiene mayor beneficio que con el simple consejo médico. No existen diferencias en los resultados obtenidos entre los diferentes tipos de sustitutos de nicotina, mientras que el uso de bupropion supera a la nicotina aislada. En el caso de que con el intento no se obtenga el resultado esperado es bueno recordarnos e informar a nuestros pacientes que la mayoría de los ex fumadores lo han conseguido tras cinco o más intentos infructuosos previos. Es necesario evitar la sensación de fracaso y recordar que con la experiencia se aprende a superar barreras.

BIBLIOGRAFÍA

Ministerio de Sanidad y Consumo. Control de la colesterolemia en España, 2000. Edición de la Secretaría General del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, Muñiz J, Casasnovas JA, Plaza I, Abadal LT. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca. Rev Esp Cardiol 2000. p. 1.095-120.

Dieta y enfermedades cardiovasculares. Recomendaciones de la Sociedad Española de arteriosclerosis. http://www.searteriosclerosis.org/recomendaciones.

http://www.papps.org/guiacardio.

Evidencia clínica concisa. http://www.evidenciaclinica.com.

La elección del fármaco hipolipemiante dependerá de los siguientes elementos:

1. Trastorno lipídico subyacente.
2. Riesgo cardiovascular global.
3. Espectro de acción.
4. Características farmacológicas.
5. Potenciales efectos adversos.

Quede claro que el tratamiento hipolipemiante, una vez sentada su indicación, ha de ser permanente, y sólo se debe suspender ante la presencia de efectos adversos o de ausencia de tolerabilidad al fármaco.

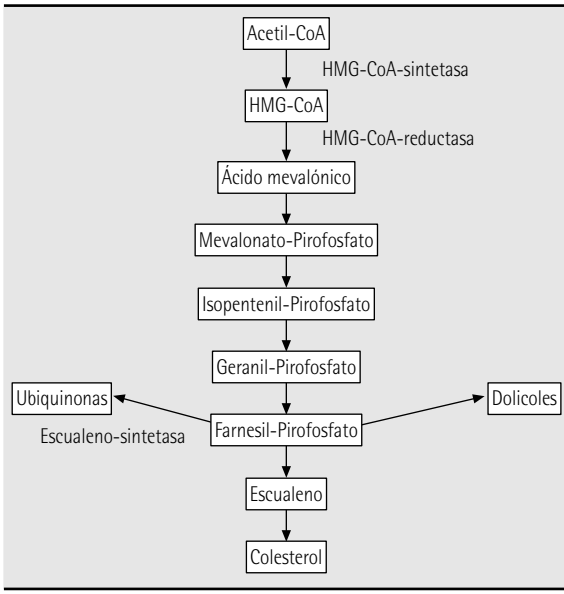
INHIBIDORES DE LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIMA A-REDUCTASA (HMG-COA) O ESTATINAS

Este grupo terapéutico es con diferencia el que más ha revolucionado la terapéutica cardiovascular en los últimos 15 años, cambiando el concepto de prevención y manejo de la enfermedad aterosclerótica, y dotando al médico de un recurso adicional que entraña considerables beneficios en términos de efectividad clínica.

Desde la década de los setenta, en la que se confirmó la teoría lipídica de la aterosclerosis y se avanzó en el estudio del efecto de la inhibición de la HMG-CoA reductasa, se han desarrollado diferentes moléculas con dicho mecanismo de acción, siendo la primera de ellas la *Mevastina* o Compactina. Si bien la primera de

aplicación clínica fue la *Lovastatina*, a la que siguieron dos estatinas semisintéticas: *Simvastatina* (derivada de la anterior) y *Pravastatina* (obtenida por modificación microbiana de la primera). Posteriormente se desarrollaron las sintéticas: *Fluvastatina*, *Atorvastatina*, *Cerivastatina* y *Rosuvastatina*. Todos ellos son fármacos de gran eficacia en la reducción de los niveles de colesterol y tienen un buen perfil de seguridad.

Su mecanismo de acción, común a todas ellas, es la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, que interviene en un paso intermedio de la vía de síntesis hepática del colesterol (ver figura).



Todas las estatinas tienen una estructura química similar a la de la HMG-CoA reductasa, de modo que la inhiben de forma competitiva, parcial y reversible. De este modo, al bloquear la biosíntesis hepática de colesterol y disminuir la concentración intracelular del mismo, se expresen más receptores de LDL en la superficie de las células hepáticas, cuya finalidad es la de captar las LDL circulantes, disminuyendo así la concentración plasmática de colesterol-LDL. Además de esto, las estatinas producen la reducción de los triglicéridos (al disminuir la producción de VLDL), y elevan ligeramente el colesterol-HDL (mediante un mecanismo no del todo conocido).

Las características farmacocinéticas de las estatinas son las siguientes:

	A	F	L	P	S	R
Profármaco	No	No	Sí	No	Sí	No
Biodisponibilidad (%)	12	10-35	< 5	18	< 5	¿?
Interacción con alimentos	↓ 13	↓ 20	↑ 50	↓ 30	0	¿?
Unión a proteínas plasmáticas	98	99	95	50	98	98
Vía de metabolización hepática	3A4	2C9	3A4	No	3A4	No*
Excreción renal (%)	< 2	6	10	20	15	5
Semivida (horas)	14	1,2	3	1,8	2	20
Lipofilia	Alta	Media	Alta	Baja	Alta	Baja
Pasa barrera hemato-encefálica	No	No	Sí	No	Sí	¿?
Dosis	10-80	20-80	20-80	10-40	10-80	5-40

A = Atorvastatina; F = Fluvastatina; L = Lovastatina; P = Pravastatina; S = Simvastatina; R = Rosuvastatina. * Sólo una pequeña parte se elimina por el citocromo P450 2C9.

Puntos a recordar:

- Todas las estatinas sufren un primer paso de matabolización hepática.
- No hay taquifilaxia o tolerancia en el tratamiento crónico con estatinas.
- Efecto hipocolesterolemiante muy similar entre la mayoría de ellas cuando se utilizan dosis equivalentes.
- Los cambios en el colesterol-LDL son independientes de su nivel inicial, y dependen de la dosis de estatina utilizada, pero de forma logarítmica.
- Al duplicar la dosis de cualquier estatina, la reducción adicional que se consigue sobre el colesterol-LDL es, en general, del 6-7%.
- Todas actúan rápidamente, inhibiendo el enzima en pocas horas.
- A las 2 semanas se consigue el 80% del efecto potencial, y a las 4 semanas el 90%.
- La potencia de efecto final es estable.
- Todas parecen tener efectos colaterales a los derivados de sus efectos sobre los lípidos, los denominados efectos pleiotrópicos.
- Orden de potencia, comparadas miligramo a miligramo: Rosuvastatina > Atorvastatina > Simvastatina > Pravastatina > Lovastatina > Fluvastatina.

La reducción media porcentual de colesterol-LDL según dosis de estatina es la siguiente (se indican según orden de aparición en práctica clínica):

	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Lovastatina	17-20	29	31	48
Pravastatina	19	24	34	
Simvastatina	28	36	42	46-49
Fluvastatina		17	23	38
Atorvastatina	38	46	51	47-55
Rosuvastatina	48	55	62	

A la hora del manejo de tales fármacos es preciso recordar que el tratamiento de la hipercolesterolemia es crónico y que, en muchas ocasiones, se emplearán tales sustancias en personas mayores, y polimedicadas, por lo que el riesgo de interacción farmacológica y de efectos secundarios derivados de la misma es muy probable. De este modo, conocer las principales características de las diferentes estatinas, y su vía de metabolización, es un requerimiento necesario. Es cierto, no obstante, que la mayoría de las interacciones carecen de relevancia clínica (o ésta es mínima), y que las más graves son las que se derivan de efectos adversos sobre hígado y músculo.

Existe riesgo de interacción cuando se administran de modo conjunto fármacos que comparten vía de metabolización hepática, como es el caso del citocromo P450 3A4, que es el responsable del metabolismo

oxidativo de más del 50% de los fármacos más utilizados. La pravastatina no utiliza esta vía, y la fluvastatina utiliza el CYP2C9. La siguiente tabla recoge aquellos fármacos que comparten la vía del citocromo P450:

Tipo de interacción	Alternativa
Inhibición del CYP3A4 – *Elevan los niveles de estatinas* *Macrólidos*: claritromicina, eritromicina, troleandomicina. *Antifúngicos*: itraconazol, ketoconazol, miconazol. *Inhibidores de proteasas*: nelfinavir, ritonavir, saquinavir. *Antidepresivos*: fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, sertralina. *Bloqueadores de los canales del calcio*: diltiazem, verapamilo. *Hipolipemiantes*: gemfibrozilo, ácido nicotínico. *Otros*: ciclosporina, delavirdina, propoxifeno, sildenafilo, tacrólimo, zafirlukast.	 Azitromicina Fluconazol Indinavir Paroxetina
Inductores del CYP3A4 – *Disminuyen los niveles de estatinas* Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, griseofulvina, nafcilina, primidona, rifampicina.	
Fármacos metabolizados vía CYP3A4 – *Pueden ver elevados sus niveles* Alfentanilo, carbamazepina, ciclosporina, ergotamina, etinilestradiol, quinidina, tacrólimo. Alprazolam, midazolam, triazolam. Antihistamínicos: astemizol, loratadina, terfenadina. Bloqueadores de los canales del calcio: diltiazem, felodipino.	
Inhibidores del CYP2C9 – *Aumentan los niveles de fluvastatina* Amiodarona, ciemtidina, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, sulfinpirazona, ticlopidina, trimetoprim, zafirlukast.	
Inductores del CYP2C9 – *Disminuyen los niveles de fluvastatina* Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina.	

* A esta lista de fármacos es preciso añadir el *zumo de pomelo*, que inhibe el isoenzima 3A4 del citocromo P450.

Puntos a recordar:

- No es posible predecir qué pacientes presentarán interacciones farmacológicas de relevancia clínica.
- La variabilidad interindividual puede deberse a factores genéticos o ambientales.
- El polimorfismo genético del sistema de citocromos puede hacer que la aclaración de un fármaco y sus metabolitos varíe entre un individuo y otro, o en el mismo individuo.
- El beneficio clínico de las estatinas supera el bajo riesgo de efectos adversos.
- Efectos adversos más frecuentes: síntomas gastrointestinales y cefaleas.
- La mayoría de las alteraciones hepáticas ocurren en los 3 primeros meses.
- En menos del 1% de los casos se produce una elevación que triplique el valor normal de las transaminasas. Dicho aumento es dependiente de la dosis, similar para todas las estatinas, comparable al del placebo, y reversible de forma espontánea (o con la disminución o suspensión de la dosis).
- El efecto adverso más grave es la afectación muscular.

Hay, no obstante, una serie de factores que condicionan un mayor riesgo de rabdomiólisis (alteración que es reversible, y que puede devenir en trastorno grave si no se trata a tiempo). Dichos factores predisponentes son los siguientes:

- Sexo femenino.
- Edad avanzada.
- Deterioro de la función renal.
- Hipotiroidismo.
- Traumatismo muscular.
- Consumo excesivo de alcohol.
- Alteraciones electrolíticas.
- Abuso de drogas (anfetamina, cocaína, etc.).
- Tratamiento simultáneo con fármacos que comparten vía metabólica.

Llegados a este punto, y a la hora de optar por una estatina para el tratamiento del paciente, parece oportuno argumentar acerca de la ecuación coste/beneficio que se deriva de la intervención en cada caso, lo que entronca con la medicina basada en la evidencia, derivada de los grandes ensayos clínicos. La medida más adecuada para tal fin es el *NNT*, o *número de pacientes que hemos de tratar para evitar un evento*, y que se recoge en la tabla siguiente:

3470530

Patrocinado por

ESTEVE