

CAPÍTULO 13

Hiperlipidemia y factores de riesgo cardiovascular

Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar entre las causas de mortalidad en el mundo occidental, representado alrededor de 31,8% de los casos. En Argentina sucede algo similar, con tasas reportadas que varían alrededor de 30%. Como ejemplo la mortalidad cardiovascular en el año 2017 fue de 28,5% de los casos.

Hace algunos años el estudio MONICA nos mostró que la mortalidad cardiovascular difiere entre distintos países. La causa principal de muerte cardiovascular es la aterosclerosis. En su desarrollo tiene mucho que ver los factores de riesgo cardiovascular, que se definen como una serie de condiciones individuales que aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad aterosclerótica. El concepto de la existencia de los factores de riesgo cardiovascular se inicia con el estudio Framingham. Este estudio fue realizado por el Dr. Castelli en la localidad homónima en el estado de Massachusetts desde 1948.

Los factores de riesgo cardiovascular se pueden clasificar de varias maneras. Una forma práctica es diferenciarlos en modificables y no modificables. Los no modificables son constitutivos de la persona, por lo que es imposible revertirlo o eliminarlo. Entre ellos tenemos, edad, sexo y factores hereditarios (Figura 1).

- **Sexo masculino:** tiene un riesgo entre 2 y 3 veces mayor de enfermedad cardiovascular prematura que las mujeres. El riesgo en las mujeres aumenta luego de la menopausia.

- **Edad:** el riesgo cardiovascular aumenta con la edad a partir de los 45 años en el varón y los 55 años en la mujer.

- **Historia familiar:** de cardiopatía isquémica prematura antes de los 55 años en el padre u otro familiar de primer grado de sexo masculino, o 65 años en la mujer u otro familiar de primer grado y sexo femenino.

Los Factores modificables son aquellos que pueden ser corregidos o eliminados a través de cambios en el estilo de vida o uso de tratamiento farmacológico. Entre ellos tenemos:

- Hiperlipidemia.
- Tabaquismo.
- Hipertensión.
- Diabetes.

Tabla 13.1. Factores de riesgo.

Factores de riesgo		
No modificables		Modificables
Edad		Tabaquismo
Sexo		Hipertensión
Antecedentes familiares de cardiopatía		Diabetes
Isquémica.		Hiperlipidemia
MAYORES	FACTORES Predisponentes	MENORES
Tabaco	Obesidad	PCR ↑
Hipertensión	Sedentarismo	C- LDL pequeñas y densas
Diabetes	Adiposidad abdominovisceral.	Homocisteína ↑
Hiperlipidemia		Lp (a) ↑
Edad		Fibrinógeno ↑
Antecedentes familiares		HVI
C- HDL reducido		Triglicéridos ↑

Otra forma de clasificar a los factores de riesgo es por su importancia, y así, tendremos mayores, menores y predisponentes. Los factores mayores son los más importantes, y a través de ellos se puede explicar más del 90% de los casos de cardiopatía isquémica. Los factores de riesgo mayores son la hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, edad, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura y colesterol HDL reducido.

Existen controversias sobre el papel otorgado a cada factor de riesgo. Las guías norteamericanas de manejo de las hiperlipidemias, en el año 2001, ATP III, cuando elaboraron la lista de factores de riesgo, tuvieron en cuenta antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura, edad, sexo, presencia de hipertensión, tabaquismo y colesterol HDL reducido. La diabetes, por su mayor riesgo, se incluía entre los criterios de prevención secundaria.

Las guías europeas de hipertensión tienen otra lista de factores de riesgo, pero en general coinciden en la importancia de la estratificación inicial del riesgo cardiovascular en la toma de decisiones.

Valor de colesterol

En forma tradicional, de acuerdo con las recomendaciones de las guías norteamericanas, en el año 2001 (ATP III) se consideraba como normal un valor de colesterol menor a 200 mg/dl, limítrofe un valor de 200 a 239 mg /dl y colesterol elevado un valor mayor a 240 mg /dl. Sin embargo, surgió inmediatamente como crítica, que ésta –como otras muchas variables biológicas– no son dicotómicas y, en realidad, deberíamos hablar de un continuo, donde el valor del colesterol se ajustaría al riesgo cardiovascular del paciente.

En el estudio MRFIT en un seguimiento de 361.662 varones de 35 a 57 años por un lapso de varios años, se demostró que la mortalidad cardiovascular comienza a aumentar cuando los valores de colesterol superan los 140-180 mg/dl. En ese estudio la tasa de mortalidad fue de 3,1

por 1.000 para valores de colesterol de 140 mg /dl, 5 por 1.000 para colesterol de 200 mg /dl, 9 por 1.000 para valores de 240 mg /dl y 18 por 1.000 para niveles de 300 mg/dl 2 (**Figura 13.1**).

El estudio PSC, con un seguimiento de casi un millón personas, mostró que cada reducción de 1 mmol (38,6 mg/dl) de colesterol total, se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular a la mitad en la edad de 40 a 49 años, un tercio entre 50 a 69 años y un sexto entre los 70 a 89 años, sin un límite inferior (**Figura 13.2**).

Figura 13. 1. Resultados de estudio MRFIT.

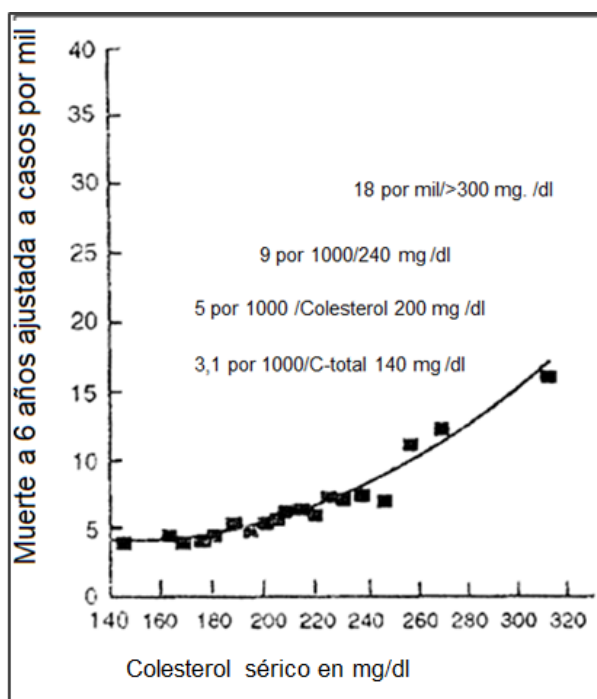
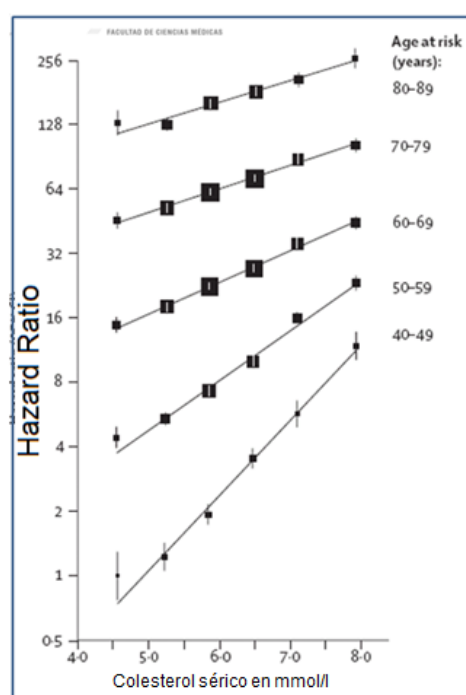


Figura 13.2. Estudio PSC.



Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión elaboran una lista de factores de riesgo un poco diferente. Para definir hiperlipidemia adoptan un valor de colesterol mayor a 190 mg/dl. Para el C-LDL un valor superior a 115 mg /dl, C-HDL menor a 40 mg/dl y triglicéridos mayores a 150 mg/dl. A su vez agregan a la lista de factores de riesgo la obesidad, definida como un IMC mayor a 30 kg/m², adiposidad abdominovisceral y la hiperglucemia en ayunas (valor 100-125 mg/dl).

Las recomendaciones de la *US Preventive Task Force* consideran como hiperlipidemia un valor de C-LDL mayor a 130 mg/dl y de C-HDL alterado, un valor menor a 40 mg/dl.

Las nuevas guías norteamericanas proponen jerarquizar –más que el valor de colesterol– el riesgo cardiovascular, con lo cual se hace más difícil poner un punto de corte de normalidad. Si tomamos el criterio estadístico, los valores poblacionales suelen ser más elevados que el sugerido como “seguro”; por ejemplo, el percentilo 95 en el Reino Unido es de alrededor de 227 mg/dl, mucho mayor que en otras poblaciones como China y Japón.

Interpretación de los valores de colesterol y metabolismo de las lipoproteínas

Triglicéridos (TGS)

Los TGS de origen exógeno provienen de la dieta. Las grasas de la dieta se presentan como colesterol libre, ésteres de colesterol, fitosteroles, triglicéridos, ácidos grasos y fosfolípidos. En el duodeno son procesadas por enzimas secretadas por el páncreas como la lipasa que hidroliza los ésteres de colesterol. Las sales biliares se producen en hígado y colaboran en el transporte de los lípidos por el intestino hacia su sitio de absorción en el enterocito. La proteína de transporte implicada en esta etapa es la NPC1L1 o proteína de Niemann Pick. El colesterol y los ácidos grasos dentro de la célula mucosa del intestino son reesterificados a triglicéridos, los cuales se incorporan para su transporte a la partícula de quilomicrón que se sintetiza en el intestino delgado (Figura 3).

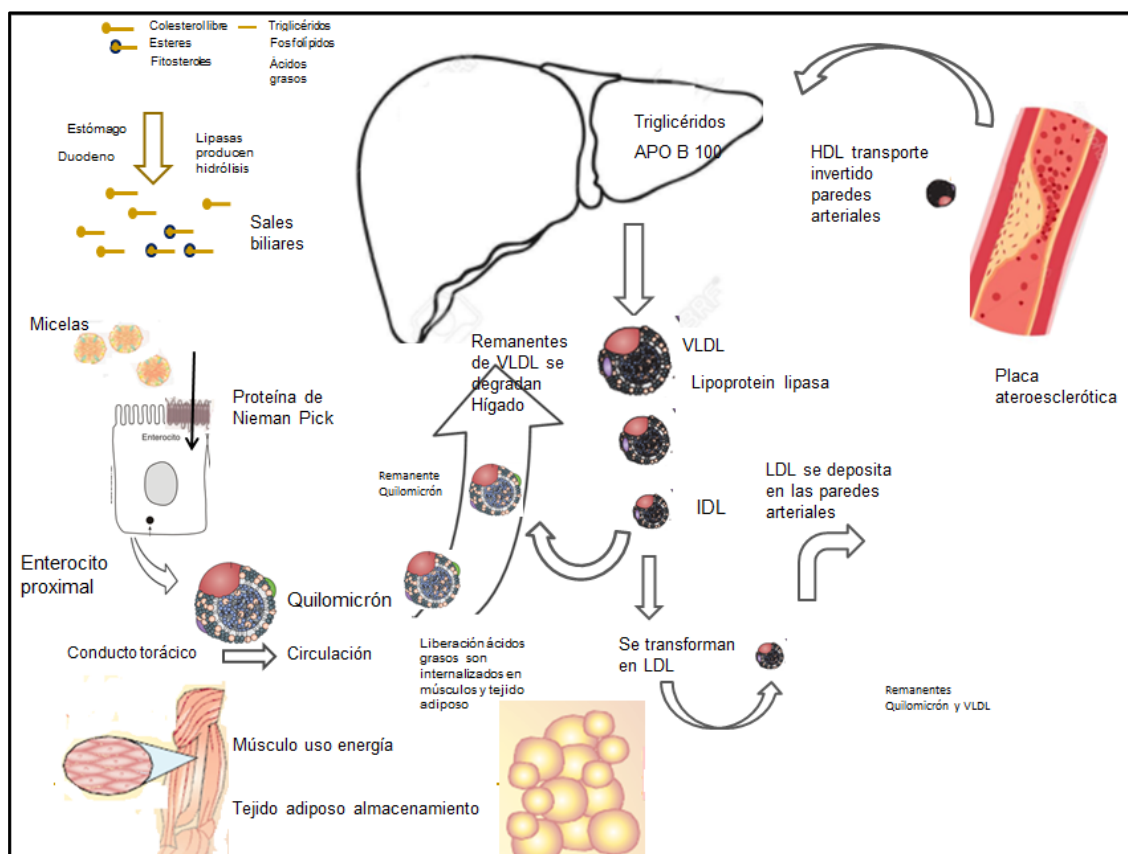
Se transportan en una partícula voluminosa que es el quilomicrón. Está constituido en más del 90% por triglicéridos de reciente absorción. Los quilomicrones son las lipoproteínas de más baja densidad y mayor volumen y su función es transportar las grasas de la dieta hacia la circulación. La superficie del quilomicrón está constituida por lipoproteínas Apo A1- A II y A IV y fosfolípidos. La apoproteína denominada Apo B 48, originada en el enterocito, tiene una función estructural en la conformación del quilomicrón. Desde el intestino los quilomicrones son liberados a los linfáticos, hacia el conducto torácico de donde pasan a la circulación. Al entrar en la circulación sistémica sufren una serie de cambios como ser la adquisición de las apoproteínas CII y CIII así como también las apoproteína E, que le son transferidas desde las partículas de C-HDL. Este cambio es esencial para el metabolismo, pues la apo C II tiene como función activar la lipoprotein lipasa. La Apo C III tiene una función reguladora, aparentemente de inhibición de la lipoprotein lipasa. La Apo E, en cambio es trascendental para la degradación del remanente de quilomicrón.

Los TGS de síntesis endógena se transportan fundamentalmente por las lipoproteínas VLDL, las cuales se producen en el hígado mediante la unión de una apoproteína de función estructural denominada Apo B 100. En circulación se unen a las VLDL las apoproteínas C (C I, CII, CIII) y apoproteína E, transferidas desde las partículas de C-HDL. La Lipoprotein lipasa libera los triglicéridos de las VLDL en los tejidos. El tamaño de las partículas de VLDL se reduce transformándose en remanentes de VLDL. Estas pueden ser degradadas por el hígado. Otro camino que pueden seguir los remanentes de VLDL es su transformación periférica en LDL pasando por una etapa intermedia en la que se constituye una partícula más pequeña que la VLDL original denominada IDL. Las VLDL perduran en circulación 2 o 3 horas. Los niveles de Apo B 100 que es la apoproteína estructural de las VLDL son 60 a 120 mg/dl y se encuentran relacionados con la aterosclerosis (Figura 3).

Algunos estudios han mostrado relación entre triglicéridos y cardiopatía isquémica, pero hay bastante controversia al respecto sobre todo por la posibilidad de poder separar la hipertriglicéridemia de otros factores de riesgo, lo cual le resta independencia en el poder predictivo.

De acuerdo con las recomendaciones del panel de expertos ATP III, se consideran como normales los valores de triglicéridos menores a 150 mg /dl, valor limítrofe entre 150 y 199 mg/dl, hipertriglicéridemia moderada entre 200 a 500 mg /dl y severa de mayor a 500 mg /dl.

Figura 13.3. Metabolismo de las VLDL, triglicéridos y LDL.



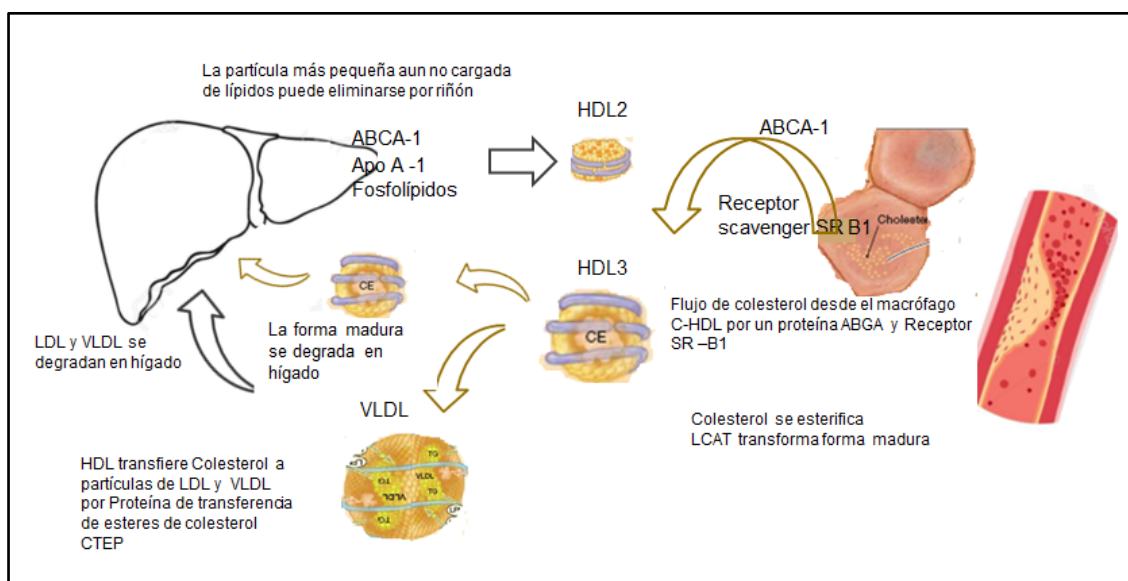
Lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)

Las partículas de C-LDL contiene la mayor parte del colesterol circulante y su función es transportar el mismo a los tejidos para su utilización. Se originan en la circulación a partir de la VLDL previo paso en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). La degradación de las LDL es a través de la captación por receptores que se encuentran en hígado, donde se remueve la mayor parte. Su vida en circulación antes de su aclaramiento es de 2 a 3 días. Es la lipoproteína más vinculada con la aterogénesis, y su acumulación en las células de las paredes arteriales constituye el paso inicial. La LDL se oxida y facilita la captación por el macrófago a través de un receptor especial denominado receptor scavenger (figura 3).

Lipoproteínas de alta intensidad (C-HDL)

Tienen su origen en hígado e intestino, a través de la unión de la lipoproteína Apo A1 y fosfolípidos. En su paso a la circulación capta otras apoproteínas como apoproteína apo C1, CII, CIII y apo E, que les son transferidas desde las LDL y las VLDL. Las partículas de C-HDL actúan como un reservorio en circulación de estas apoproteínas. La partícula de C-HDL interactúa con la proteína ABCA1 que se localiza en las paredes de los macrófagos y transporta el colesterol de la célula espumosa. También pueden captar colesterol desde las membranas celulares, los tejidos periféricos y desde otras lipoproteínas. En la incorporación del colesterol entra en juego la enzima lecitina colesterol acil transferasa (LCAT), que se encarga de su esterificación e ingreso a la porción central hidrofóbica de la partícula de C-HDL. La partícula de HDL se torna más redondeada y aumenta de tamaño transformándose en HDL. La partícula de HDL₃ a su vez transfiere el colesterol hacia las lipoproteínas LDL y VLDL. Para este paso necesita la actividad de la proteína de transferencia de esteres de colesterol (CTEP) en un mecanismo de intercambio, con lo cual los esteres de colesterol podrán ser removidos de la circulación a través del receptor hepático de las LDL⁹ (figura 3).

Figura 13.4. Metabolismo del colesterol HDL.



Nota: Valor del C-HDL.

Reducido: Varón <40 mg/dl en la mujer < 45-50 mg/dl. Elevado (deseable) > 60 mg/dl.

Evaluación del paciente

Se debería proponer a toda persona mayor de 20 años una determinación del perfil lipídico en ayunas. En cada oportunidad se debería solicitar colesterol total, triglicéridos y C-HDL.

Ante un valor elevado en la primera ocasión, se debe tener en cuenta la variabilidad analítica que puede llegar a ser de un 10 a 15% para los valores de colesterol total y hasta 10% para los

triglicéridos. Por ende, es recomendable una nueva determinación dentro de las 4 semanas si los valores iniciales están alterados.

La determinación del C-LDL es de relevancia en tanto es la partícula particularmente aterogénica. El C-LDL se calcula con la fórmula de Friedewald.^{7,61} Un inconveniente es que esta fórmula pierde poder predictivo cuando el nivel de triglicéridos es mayor a 200 a 400 mg/dl

Otras sociedades científicas con fuerte enfoque en medicina preventiva como la *U.S Preventive Task Force* de Estados Unidos (USPTF) recomiendan, en cambio, solo la medición del perfil lipídico en personas mayores de 40 años.

Tabla 13.3. Formula de Friedewald.

$\text{Col LDL} = \text{Col T} - \text{Col HDL} - (\text{TG}/5)$
--

Los valores de C-LDL pueden considerarse como óptimo 70 a 100 mg/dl, normal 100 a 129 mg/dl, limítrofe 130 a 159 mg/dl, elevado 160 a 189 mg/dl y muy elevado >190 mg/dl. Más allá de estas disquisiciones un valor mayor a 130 mg/dl debe considerarse elevado.

También ayuda en la toma de decisiones el cálculo del colesterol no HDL, que resulta de restar al colesterol total, el C-HDL. Esto permite medir todas las partículas capaces de generar la placa aterosclerótica como ser LDL, VLDL e IDL.

Ante la presencia de un valor alterado en el perfil lipídico se debería establecer una secuencia:

- Diferenciar prevención primaria y secundaria.
- Detectar causas secundarias.
- Cálculo de C-LDL.
- Evaluar riesgo cardiovascular.
- Considerar la presencia de síndrome metabólico y Considerar TG y HDL.

Se define como prevención primaria aquellas personas que no han tenido eventos cardiovasculares vinculados a aterosclerosis.

La prevención secundaria: se trata de pacientes que han tenido eventos cardiovasculares isquémicos vinculados a aterosclerosis.

Se entienden como tal: cardiopatía isquémica en todas sus presentaciones, accidente cerebrovascular isquémico, arteriopatía periférica obstructiva o aneurisma de aorta abdominal.

Riesgo cardiovascular

Más allá de los niveles de colesterol, que es uno de los factores de riesgo mayor, se debe tener presente el riesgo cardiovascular global del paciente. En los últimos años las diferentes guías han enfatizado esta aspecto de la evaluación, más que el valor de colesterol.

Existe alguna controversia sobre cuál sería el mejor sistema de evaluación de riesgo. Dado que estos sistemas se han calculado a través de los resultados de distintas cohortes de seguimiento, y por lo tanto, van a reflejar la situación epidemiológica de la población evaluada.

Las guías norteamericanas proponen un sistema de cálculo tomado de estudios de cohortes poblacionales que incluyen al *Framingham Heart Study*, pero agregan datos de otros tres estudios: “*Atherosclerosis Risk in communities*”, “*Coronary artery risk development in young adults*”, y “*Cardiovascular health study*”. Con ello elaboran un sistema de puntuación y recomiendan prescripción de estatinas cuando el cálculo de riesgo es mayor a 7,5%.

Otros sistemas de puntuación se han aplicado extensamente. El score de Framingham es un sistema de cálculo sencillo, que consta de 6 variables muy simples de obtener. Como elemento en contra fue elaborado para población anglosajona y podría sobrevalorar el riesgo en otras poblaciones como las mediterráneas.

En Europa emplearon el sistema de puntuación SCORE, adaptado a los diferentes riesgos regionales, dado que los países mediterráneos tienen menor mortalidad cardiovascular que los países del norte de Europa. En Inglaterra se emplea el sistema Q-RISK que tiene la ventaja de su validación en una población de 1.218.000 personas seguidas por más de 6,5 años. Pero en contra, expresa el riesgo de una población particular anglosajona. En España emplean el sistema Regicor, que es una adaptación del score de Framingham a la epidemiología de España. Las guías canadienses adoptan el sistema de puntuación Framingham.

Las guías inglesas NICE recomiendan el uso del sistema Q-RISK, que es un sistema de puntuación adaptado a las condiciones de la sociedad británica, y el umbral de riesgo para indicar estatinas también lo colocan en mayor a 10%.

En general ningún sistema de puntuación está validado en la Argentina. Localmente se puede utilizar el score de riesgo diseñado para América Latina, zona B (República Argentina) por la OPS y la OMS, estimando un riesgo moderado a partir del 10%.

Grupo de alto riesgo

Estos pacientes tienen un riesgo mayor a 20% en 10 años de padecer un evento isquémico. Se incluyen en esta categoría los pacientes en prevención secundaria. En la misma categoría se encuentran muchos de los pacientes con diabetes mellitus. También pueden ser aquellos que teniendo varios factores de riesgo suman más de 20% de riesgo de padecer un evento isquémico en los próximos 10 años.

Para todos estos pacientes se consideraba en las guías precedentes como objetivo un valor de colesterol LDL menor a 100 mg/dl, con una meta opcional para pacientes de muy alto riesgo de 70 mg/dl. Esta propuesta de las guías norteamericanas ATP III fue objeto de controversia (como veremos más adelante) y revisión en las guías más recientes ACC-AHA 2013.

Los **pacientes de muy alto riesgo** son aquellos que cursan un síndrome coronario agudo, enfermedad cardiovascular y múltiples factores de riesgo mal controlados, o múltiples factores de riesgo incluido el síndrome metabólico.

Grupo de riesgo moderado

Este grupo ha sido modificado los últimos años. Antiguamente se incluía a pacientes con hipercolesterolemia y dos o más factores de riesgo. Sin embargo, la lista de factores de riesgo original que sugerían las guías norteamericanas (NCEP-ATP III), era restringida y dejaba afuera varios factores no menos relevantes.

Son aquellos cuya puntuación se halla entre 7,5 a 19% a 10 años. Se propone evaluar en ellos la ATC subclínica la cual elevaría de estar presente el riesgo a una categoría superior. Sin embargo, hay algún cuestionamiento acerca de la validez de estos métodos. La TASK FORCE en un análisis de la evidencia disponible, llega a la conclusión que no hay evidencias firmes como para recomendar sistemáticamente la realización de score cálcico coronario, PCR o determinación de índice braquicrural.

Riesgo bajo

Son pacientes que no tienen factores de riesgo o tienen solo uno. También se incluyen en esta lista las personas cuyo riesgo calculado a 10 años es menor 7,5% según las recomendaciones del ACC-AHA, aunque es tema de debate si el punto de corte debería ser más elevado o qué sistema de puntuación se debería tomar para cuantificar el riesgo. Las guías NICE, las guías canadienses y las recomendaciones de la USPTF norteamericana sugieren un punto de corte mayor a 10%.

Tratamiento no farmacológico

Los objetivos del tratamiento no farmacológico son:

1. Normalizar el peso corporal.
2. Reducir el aporte de grasas y colesterol.
3. Promover actividad física.

El régimen se debe instaurar gradualmente, con apoyo de la familia. En caso de sobrepeso u obesidad se debe procurar una dieta hipocalórica. Se debe recomendar la actividad física preferiblemente de tipo aeróbico. Como caminata, trote, remo, natación o bicicleta con una periodicidad de 3 a 5 veces por semana y cada sesión con una duración de al menos 30 a 60 minutos.

La dieta debe tener un contenido total de grasas de 25 al 30 % de las calorías. De ellas la proporción recomendada es hasta un máximo de 7 % de ácidos grasos saturados, 20% de ácidos grasos monos insaturados y 10% de AG poliinsaturados.

Dieta adecuada en calorías. Los hidratos de carbono deben representar el 50 a 60% de la dieta preferiblemente como polisacáridos complejos. El exceso de hidratos facilita el desarrollo de hipertrigliceridemia y aumenta el riesgo cardiovascular.

Los beneficios de la dieta sobre el nivel de colesterol son modestos. Con reducciones esperadas de 5 a 12 %. Se puede obtener un mayor beneficio con consejo dietético por un nutricionista.

Manejo de la dieta

Reducción de ácidos grasos saturados a menos del 7 a 10% de las calorías. Se deben limitar las grasas de origen animal. Es aconsejable reducir el consumo de carnes rojas a dos o tres veces por semana y tratar que las porciones no sean muy grandes (hasta 200 grs.), se deben evitar fiambres y embutidos. Se deben elegir cortes magros como ser nalga, cuadrada, peceto o colita de cuadril. No es recomendable la ingesta de manteca y crema de leche. No se debe comer helados de crema. Los lácteos deben ser descremados. El pollo se debe cocinar sin piel y se prefiere la pechuga por sobre la pata y muslo, con una periodicidad de 2 o tres veces por semana. Es recomendable no comer vísceras (seso, hígado, riñón, molleja, corazón), yema de huevo y crustáceos (langosta, camarón, langostino, cangrejo).

Las dietas de tipo mediterráneo ricas en grasas mono insaturadas como legumbres, frutas secas, granos, vegetales, pescado y aceite de oliva tienen un demostrado beneficio sobre la salud. Los ácidos grasos mono insaturados tienen un efecto saludable sobre los lípidos ocasionando una reducción del colesterol LDL y aumento del C-HDL. Se encuentran en los aceites de oliva y soja, frutas secas y aceitunas. Los ácidos grasos poli insaturados se encuentran como omega 3 u omega 6. Tienen efecto discreto sobre el colesterol, pero son saludables a nivel cardiovascular y pueden lograr reducciones en los niveles de triglicéridos.

Se deben evitar las grasas *trans* contenidas en margarinas y, por ende, en muchos productos de panadería.

Los carbohidratos de absorción rápida con alto índice glucémico se deben reducir pues aumentan los triglicéridos y se debe procurar ingreso de carbohidratos complejos contenidos en frutas y verduras.

Los esteroides vegetales reducen la absorción de colesterol y sales biliares. Se encuentran contenidos en porotos de soja, aceite de maíz, aceite de oliva (en menor proporción) y aceite de sésamo.

Se recomienda aporte rico en fibras con un ingreso de, al menos, 10 a 25 grs por día. Como esto es difícil de cuantificar, como recomendación general se propone un consumo de 5 porciones diarias de vegetales y frutas. Colaboran en reducir los niveles de colesterol. Entre ellas tenemos: salvado de avena, legumbres, porotos de soja, garbanzos, zanahoria, brócoli, manzanas y cítricos. Las fibras colaboran en la reducción de los niveles de colesterol quizás a través del atrapamiento de sales biliares en la luz intestinal, lo que ocasiona una reducción de las sales biliares con aumento de la síntesis hepática de las mismas para compensar y la consiguiente reducción de los niveles de colesterol.

El consumo moderado de alcohol produce elevación del C-HDL, hasta 30 grs/día en el varón y 20 grs/día en la mujer.

La adherencia a la dieta mediterránea, rica en frutas secas y grasas poliinsaturadas se asocia a menor mortalidad. El estudio PREDIMED comparó el efecto de una dieta mediterránea vs placebo en un grupo de 7.734 personas durante 4,8 años de seguimiento. Un grupo de pacientes recibió aporte de aceite de oliva alrededor de 50 gramos por día, otro grupo frutas secas 30 grs/día y un grupo placebo comparador. La variable suma de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal se redujo en forma significativa un 30% en los dos primeros grupos.

Un programa de ejercicio regular tiene un favorable efecto sobre el perfil lipídico. Es difícil establecer un límite al mismo, pero parece que, al menos, una actividad aeróbica con trote o caminatas de alrededor de 150 minutos semanales como mínimo sería suficiente para lograr junto a la dieta una reducción en los valores de colesterol total. Un nivel de actividad de al menos 30 minutos la mayor parte de los días se asocia a reducción de mortalidad. El ejercicio puede aumentar el C-HDL 1,9 a 2,5 mg/dl, reduce C-LDL 3,9 mg/dl y triglicéridos 7,1 mg/dl. Sin embargo, los efectos parecen mayores en aquellos que tienen enfermedad cardiovascular. El ejercicio combinado con la dieta logra reducciones de C-LDL 7 a 15%, aumenta el C-HDL 5 a 14% y reduce los triglicéridos 4 a 18%.

La dieta sola puede lograr una reducción de 5 a 15% en los niveles de colesterol, 4 a 18% en los triglicéridos y aumento del C-HDL de 8 a 30%.

El aporte de vitaminas y antioxidantes no ha demostrado ningún beneficio.

Recientemente se ha publicado una actualización largamente esperada del ATP III. Las nuevas guías norteamericanas conocidas como ACC-AHA 2013 reconocen distintas categorías de riesgo donde se justificaría tratamiento con estatinas como ser:

- Pacientes de 21 a 75 años con C-LDL > 190 mg/dl o TGS > 500 mg/dl sin causas secundarias que lo justifiquen.
- Pacientes en prevención secundaria.
- Pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular de 40 a 75 años de edad.
- Pacientes de 40 a 75 años en prevención primaria, C-LDL entre 70 y 189 mg/dl y riesgo calculado mayor a 7,5%.

Las guías ACC-AHA 2013 tienen varios puntos que han sido criticados. Uno de ellos es el punto de corte de 7,5% de riesgo, que aplicando el nuevo sistema calculador sobreestimaría el riesgo entre 70 a 150%, por lo que probablemente un umbral mayor sería aconsejable.

Principales drogas

- Inhibidores de HMG Co A reductasa. Estatinas
- Fibratos.
- Ácido nicotínico.
- Resinas.
- Omega 3.
- Ezetimibe.
- Lomitapide.
- Mipomersen.
- Inhibidores de PCSK-9.

Estatinas

Las estatinas producen inhibición competitiva de la enzima intracelular HMG Co A reductasa que sintetiza colesterol en hígado. Producen reducción de la síntesis de colesterol, pero a su vez lleva a un incremento en la expresión de receptores de C-LDL en la superficie del hepatocito, con lo que ocasionan un incremento en el catabolismo del colesterol. Las estatinas logran reducción del C-LDL en forma dosis dependiente, en general cada duplicación de una dosis dada reduce el C-LDL un 6%.

Atorvastatina logra una reducción entre 20 y 65%, rosuvastatina logra reducciones de hasta 65% en dosis de 40 mg/día. Simvastatina reduce colesterol hasta un 46% en dosis de 80 mg/día. Pravastatina reduce el colesterol hasta un 34% a dosis de 40 mg/día y fluvastatina 26% en dosis máximas. La concentración de triglicéridos declina discretamente con el uso de estas drogas, entre 10 y 30%. Entre ellas atorvastatina logra el mayor efecto con reducciones de 30%, le sigue el pravastatina con 24%, simvastatina 18%. Las estatinas producen aumento discreto del colesterol C-HDL entre 5 a 10% y no afectan los niveles de la Lipoproteína Lp (a).

Las estatinas tienen efectos sobre a placa aterosclerótica que van más allá de la reducción del colesterol. Ocasionan un cambio en la composición de la placa y mejoran la función vascular, coagulación y tono vasomotor. Las estatinas reducen la proliferación de la célula muscular lisa en la pared arterial. La susceptibilidad oxidativa de las partículas de C-LDL disminuye con las estatinas y mejoran la función endotelial. También reducen los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno y la agregación plaquetaria. Los niveles de proteína C reactiva disminuyen y aumentan los niveles de óxido nítrico.

Las estatinas reducen eventos cardiovasculares, mortalidad total y mortalidad cardiovascular de manera significativa. Por esta razón se consideran drogas de elección en el tratamiento de la hiperlipidemia.

Las estatinas han mostrado beneficios en prevención primaria, y secundaria:

Prevención primaria define a pacientes que no han tenido eventos cardiovasculares. Los estudios en prevención primaria muestran reducción significativa de eventos cardiovasculares, si se seleccionan en forma apropiada los pacientes de mayor riesgo. Varios estudios y metaanálisis se han publicado en los últimos años sobre este tema.

En el estudio WOSCOPS reclutaron pacientes de sexo masculino con hipercolesterolemia, con un valor de C-LDL promedio alrededor de 190 mg/dl y varios factores de riesgo, incluso 16% pertenecían a la categoría de prevención secundaria. La pravastatina en dosis de 40 mg redujo el riesgo de infarto y muerte por cardiopatía isquémica 31% (HR 0,69 con IC 0,57-0,83). En términos absolutos la variable primaria se desarrolló en 7,9% vs 5,5%, lo que implica una reducción absoluta de 2,4% y un NNT de 53.

En el estudio AFCAPS-Tex-Caps, un grupo de pacientes con hipercolesterolemia con un valor medio de C-LDL 150 mg/dl recibió lovastatina 20 a 40 mg/día. Se redujo el riesgo de infarto o muerte súbita 37% (RR 0,63 IC de 0,50-0,79). La reducción en términos absolutos llegó a 2,03%, con un NNT de 49. No se demostraron diferencias en la mortalidad cardiovascular.

El estudio ASCOT evaluó los efectos un tratamiento hipolipemiante con atorvastatina vs placebo en pacientes hipertensos con colesterol normal y factores de riesgo cardiovascular. La lista heterogénea de factores de riesgo abarcaba hipertrofia ventricular izquierda, ACV, enfermedad arterial previa, diabetes, AIT, sexo masculino, proteinuria o microalbuminuria, tabaquismo y edad mayor a 55 años. Con lo cual se mezclan elementos de prevención primaria con secundaria. Los pacientes tratados con atorvastatina lograron una reducción de un 36% en la variable IAM fatal y no fatal (HR 0,64 IC 0,50-0,80), aunque visto el resultado en términos absolutos fue de solo 1,1% y el NNT llegó a 94.

El estudio PROSPER³⁴ evaluó el rol de una estatina en pacientes ancianos de 70 a 82 años con múltiples factores de riesgo y valores de colesterol entre 4 mmol/l a 9 mmol/l, equivalentes a un C-total mayor a 154 mg/dl. Un grupo recibió pravastatina 40 mg y otro grupo placebo. Se logró una reducción de la suma IAM fatal y no fatal de 15%, HR 0,85 (IC de 0,74 a 0,97). No hubo diferencias en el riesgo de ACV. Sin embargo, cuando hacemos análisis por subgrupos, no se demostraron beneficios en los pacientes ancianos sin enfermedad cardiovascular previa, es decir, en prevención primaria, ni tampoco en mujeres.

El estudio MEGA reclutó pacientes con valores de colesterol total entre 220 a 270 mg/dl. Se comparó pravastatina 10 a 20 mg vs placebo. La variable primaria fue la suma de eventos coronarios IAM fatal y no fatal, angina, revascularización o muerte súbita se redujo 33%, HR 0,67 (0,49-0,92). Pero en términos absolutos la reducción fue de 0,63%. Como consecuencia el NNT es de 119 pacientes. No hubo diferencias en el riesgo de ACV o la mortalidad cardiovascular.

Hasta aquí se puede observar que los estudios en prevención primaria muestran beneficios modestos expresados en términos absolutos que van de una reducción de 0,63 a 2,54% en la

suma de eventos. Como consecuencia de esta reducción modesta, el NNT (número necesario de pacientes a tratar) es cada vez más elevado en la medida que reducimos el valor basal de C-LDL inicial y el riesgo de los pacientes. En poblaciones de bajo riesgo como Japón, por ejemplo, el NNT fue de 119, en el estudio MEGA. Hasta aquí no se podían vislumbrar claros beneficios en la reducción de mortalidad cardiovascular.

En el estudio ALLHAT, el agregado de pravastatina a pacientes con hipertensión y algún factor de riesgo adicional no demostró beneficios.

*Hasta aquí las estatinas habían demostrado reducir eventos, pero no reducían mortalidad en pacientes en prevención primaria.

Esto fue hasta la aparición del estudio JÚPITER. En este estudio los pacientes se seleccionaron por elevación de la proteína C reactiva, más que por el valor de colesterol. El criterio de inclusión fue un valor de PCR mayor a 2 mg/l, con un valor de C-LDL menor a 130 mg/dl. Los pacientes que recibieron 20 mg día de rosuvastatina tuvieron una reducción en el riesgo de la variable combinada IAM, ACV, angina o muerte cardiovascular de 46% (HR 0,56 IC de 0,46 a 0,69). Los beneficios según los autores fueron de tal magnitud, que llevaron a la suspensión prematura del estudio antes de lo previsto, al cabo de 1,9 años. Esto es un elemento de crítica, pues es sabido que esto pudo sobrestimar los beneficios y subestimar los riesgos, como suele suceder toda vez que un estudio se suspende antes de lo previsto, consecuencia por un fenómeno de regresión a la media entre otras cosas.

Es llamativo que en el estudio JUPITER hay discordancia sobre los datos de mortalidad cardiovascular, dado que no hay diferencias en la mortalidad por IAM y ACV, de manera que no queda claro cómo se explican las diferencias de mortalidad halladas en el estudio.

El estudio HOPE 3 tuvo un diseño factorial 2 x 2, de manera que un grupo de pacientes recibió rosuvastatina 10 mg/día vs placebo y otro grupo valsartan 16 mg + HTZ vs placebo. En la rama rosuvastatina se seleccionaron 12.705 pacientes varones de edad mayor a 55 años y mujeres mayores a 65 años, con elevada relación cintura-cadera, antecedentes de disglucemia, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura y tabaquismo. La variable primaria fue muerte cardiovascular, IAM + ACV no fatal. El colesterol basal fue de 201 mg/dl y se redujo en el grupo tratado con rosuvastatina 39,6 mg/dl. La duración fue de 5,7 años, al cabo de los cuales se redujeron los eventos 24% (RR 0,76 IC 0,64 a 0,91) con un NNT de 91.

Se han publicado varios metaanálisis en prevención primaria, aunque un problema que adolecen es que incluyen pacientes que han tenido eventos previos. Por lo tanto al incluir pacientes con eventos previos los beneficios de las estatinas se ven magnificados.

Se ha cuestionado las estatinas en prevención primaria sobre todo en pacientes de bajo riesgo.

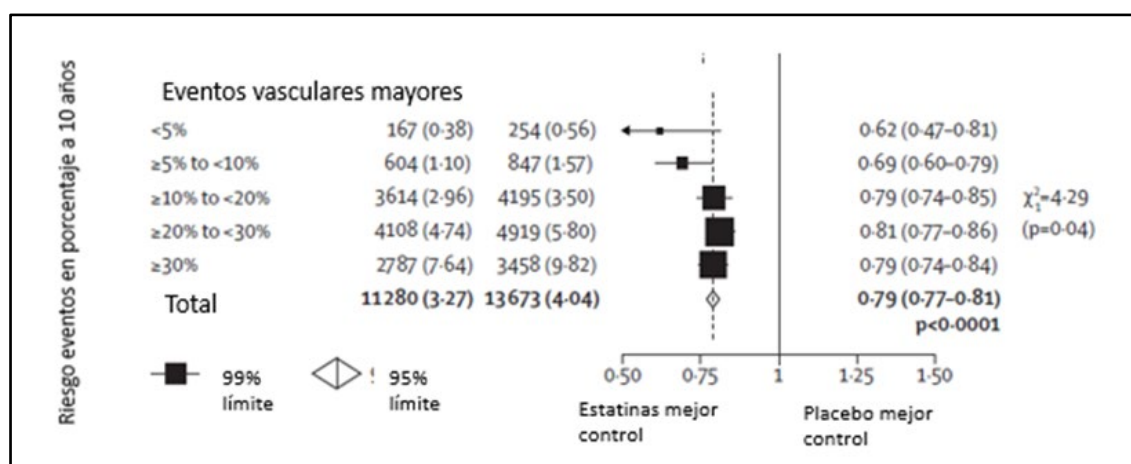
En meta análisis con un total de 42.848 pacientes, se compararon estatinas con placebo. Se logró una reducción significativa de eventos de 29,2% (RR 0,71 con un IC de 0,60 a 0,83), sin reducción en la mortalidad (RR 0,92 IC 0,84 a 1,01).

Otro metaanálisis, con inclusión de 70.338 pacientes, con el agregado de los estudios JÚPITER, CARDS y ASPEN (estos últimos en diabéticos). Pudieron demostrar una reducción de la mortalidad total que en términos relativos es de 12% (RRR 0,88 IC 0,81-0,96), pero en términos

absolutos fue discreta, solo de 0,6%. Se redujeron también los eventos mayores alrededor de un 30% (RR 0,70 IC de 0,61-0,81), pero en términos absolutos la reducción sigue siendo discreta (1,3%). Los resultados dependieron de la inclusión del estudio JÚPITER, cuyos cuestionamientos metodológicos hemos comentado previamente.

El “Cholesterol Treatment Trialist” fue un metaanálisis, donde se incluyeron todos los estudios que tuvieran al menos 2 años de duración y más de 1000 pacientes. Tuvo varias fases y obtuvieron los datos originales de los autores de los principales trabajos publicados. En total analizaron 27 estudios, con un total de 174.149 pacientes. El C-LDL basal fue 3,7 mmol (143 mg/dl), se redujo en el grupo tratado con estatinas, en promedio 1,08 mmol (41,7 mg/dl) en 4,8 años de seguimiento. Se redujeron los eventos cardiovasculares 21%, por cada mmol de reducción de C-LDL colesterol. La reducción se obtuvo en todos los eventos. La mortalidad cardiovascular se redujo 12% por cada mmol de reducción del C-LDL. En pacientes sin enfermedad cardiovascular, se observó reducción de mortalidad que llegó a un 15%. No hubo aumento de mortalidad no cardiovascular (**Tabla 13.4**).

Tabla 13.5. Resultados de estudio de los trialistas CTT.



Este fenómeno se pudo observar en todas las categorías de riesgo, incluso en las de menor riesgo. En la categoría de riesgo menor a 5%, (riesgo muy bajo) lograron una reducción de eventos de 38%; RR 0,62 (0,47 a 0,81), la categoría de riesgo 5 a 10% una reducción de 31%; RR 0,69 (IC de 0,60 a 0,79). Como se puede ver, la reducción se mantuvo en las categorías de menor riesgo, expresados en términos relativos, pero en términos absolutos los beneficios son cada vez menores, cuanto menor sea el riesgo del paciente. En pacientes con riesgo menor a 10 % en 5 años se evitarían 11 eventos por cada 1000 tratados. Se podría desarrollar miopatía en 0,5 por cada 1000 y rabdomiolisis 0,1 por mil. El riesgo de ACV hemorrágico sería de 0,5 por 1000 y de un nuevo caso de Diabetes 0,1 % por año por cada 1000 tratados. Habría que hacer un balance adecuado para tomar decisiones individuales, pues los beneficios de las estatinas en pacientes de bajo riesgo son muy discretos. Por otra parte, se presentan los problemas de los efectos adversos vinculados a las estatinas, máxime a dosis moderadas o altas.

Finalmente, como conclusión, las estatinas en prevención primaria pueden disminuir los eventos cardiovasculares pero su magnitud de efecto está relacionada al riesgo cardiovascular basal del paciente.

Prevención secundaria: Las estatinas demostraron eficacia en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. En varios estudios y metaanálisis demostraron reducir de manera significativa tanto eventos como mortalidad. Entre los estudios que compararon estatinas contra placebo tenemos el estudio 4-S, LIPID, CARE y HPS. Otros estudios que compararon dosis altas versus dosis bajas de Estatinas como el PROVE IT, TNT, IDEAL y A To Z Trial.

Los estudios que compararon estatinas contra placebo fueron los que encontraron los resultados más significativos, con reducción de mortalidad total y cardiovascular. Los valores basales de C-LDL de los pacientes reclutados fueron más elevados, comparados con los estudios donde se compararon estrategias intensivas con el cuidado usual.

En el estudio 4-S el valor basal de C-LDL fue 190 mg/dl, y se redujo con simvastatina 35% llegando a un valor promedio de 119 mg/dl. Se redujo mortalidad total 30% y la mortalidad de causa coronaria 42%. La suma de eventos mayores IAM fatal y no fatal se redujo 34%.

En el estudio LIPID el C-LDL promedio al ingreso fue de 150 mg/dl, se redujo en el grupo pravastatina a un valor de medio de 112 mg/dl. Luego de 7 años se redujo la mortalidad de causa coronaria alrededor de 24% y la mortalidad total 22%. La suma IAM fatal y no fatal, que fue objetivo primario compartido en varios estudios, se redujo 24% (RR 0,76 IC 0,68-0,85).

En el estudio CARE, el valor de C-LDL al ingreso fue de 139 mg/dl, se redujo a 97 mg/dl en los tratados con pravastatina. Se obtuvo una reducción de 24% en la suma IAM no fatal y muerte causa isquémica.

En suma en todos estos estudios demostraron una reducción significativa en eventos duros como mortalidad total, cardiovascular y suma de eventos. La reducción se lograba con valores de C-LDL cada vez más reducidos al inicio, lo que en su momento llevo a las guías americanas a proponer un objetivo de C-LDL menor a 100 mg/dl en prevención secundaria.

El estudio "Heart Protection Study" (HPS), reclutó a pacientes con un valor de C-LDL sustancialmente más bajo, con un valor promedio de 132 mg/dl. Se redujo en el grupo simvastatina la mortalidad global 13% y la mortalidad cardiovascular 17%. Se observó reducción de la incidencia de un primer infarto de un 27% y de un primer ACV un 25 %.

Los estudios donde se compararon estatinas contra placebo fueron categóricos en demostrar los beneficios de las estatinas. La diferencia de C-LDL entre los grupos experimental y control fue de 38 a 71 mg/dl y la variable primaria tuvo una reducción significativa en todos ellos.

Entre los estudios que compararon dosis altas versus dosis bajas de estatinas tenemos el PROVE IT, en pacientes luego de un síndrome coronario agudo. Se compararon dosis altas de atorvastatina de 80 mg vs dosis altas de pravastatina 40 mg. El C-LDL basal promedio fue de 106 mg/dl, se redujo con pravastatina 95 mg/dl, vs 62 mg/dl en el grupo atorvastatina. Luego de 2 años la suma de muerte de cualquier causa, IAM, angina inestable, revascularización o ACV se redujo 16%, (RR 0,84; IC 0,95-0,74). No hubo diferencias en mortalidad general.

El estudio TNT comparó tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg por día vs atorvastatina 10 mg, en pacientes con cardiopatía isquémica estable. El valor de C-LDL obtenido con cada brazo de tratamiento fue de 101 mg /dl en el grupo dosis bajas vs 77 mg/dl en el grupo dosis altas. La variable primaria fue infarto fatal y no fatal, ACV, paro cardíaco o muerte por cardiopatía isquémica, se redujo un 22%, (RR 0,78 – IC 0,69 a 0,89), en términos absolutos la reducción fue de 2,2 %. No hubo diferencias en mortalidad cardiovascular.

El estudio IDEAL comparó 20 mg de simvastatina vs 80 mg de atorvastatina. El C-LDL se redujo a 104 mg /dl en el grupo simvastatina vs 81 mg/dl en el grupo atorvastatina. La variable primarias fue la suma infarto de miocardio, muerte de causa coronaria o resucitación cardiovascular no tuvo reducción significativa (RR 0,89; IC 0,78-1,01). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular.

El estudio A to Z en pacientes con síndrome coronario agudo comparó simvastatina 40 mg/día por un mes y luego 80 mg/Día vs placebo por 4 meses y luego 20 mg/día de Simvastatina. El valor del C-LDL el grupo demorado se redujo a 77 mg/dl, mientras en grupo intensivo se redujo a 67 mg/dl. La suma muerte cardiovascular, IAM; readmisión en una Unidad Coronaria o ACV no mostro diferencias (RR 0,89 IC 0,76 a 1,04).

En los estudios que compararon dosis máxima vs dosis usual de estatinas el C-LDL basal se hallaba en un rango de 98 a 121 mg/dl, sustancialmente más bajo que los valores de los estudios anteriores. La diferencia de C-LDL obtenida entre los tratamientos fue mucho menor, 14 a 33 mg/dl. En contraste con lo hallado en los estudios frente a placebo, aquí sólo se observó una diferencia estadísticamente significativa para la variable primaria en 2 de los 4 trabajos (PROVE-IT y TNT) y para los eventos coronarios mayores sólo en el TNT, requiriéndose tratar 60 pacientes durante 4,9 años para evitar un evento. El estudio A to Z no demostró beneficios con las altas dosis al igual que el estudio IDEAL.

A modo de cierre la prevención secundaria es el nicho categórico sin duda donde el tratamiento con estatinas aporta su máximo beneficio en términos absolutos. De todas maneras, a la fecha queda discutir los potenciales beneficios de tratar de alcanzar metas de colesterol más exigentes.

Efectos adversos

Unos de los efectos adversos más comunes de las estatinas son los síntomas musculares. Las estatinas pueden producir diferentes alteraciones en el musculo, desde dolor muscular, calambres, miositis y más raramente rabdomiólisis. Los mecanismos propuestos serian varios y tienen que ver con las acciones farmacológicas de las estatinas. La inhibición de la HMG Co A reductasa ocasiona depleción del mevalonato que desencadena ciertos procesos críticos en la integridad del musculo esquelético. Habría alteraciones de la coenzima Q 10 en las mitocondrias, reducción en las proteínas G que tiene que ver con el mantenimiento de las membranas celulares.

res. Habría una depresión de isoprenoides, que ocasionarían aumento del calcio celular y producirían activación de la enzima caspasa con daño del miocito. Otro de los mecanismos propuestos es la depleción del colesterol ocasionaría alteraciones de la membrana de la célula muscular.

Una de las formas de presentación es la mialgia cuando se presenta solo dolor muscular pero no hay elevación de la CPK. Sin embargo, también se desarrollan a veces otros síntomas menos específicos, como calambres, debilidad, pesadez, exacerbados por el ejercicio físico.

Otras formas menos frecuentes de toxicidad muscular son la miositis cuando en presencia de síntomas musculares se detecta además elevación de CPK. Se han descrito incluso miositis autoinmunes desencadenadas por estatinas.

La rabdomiólisis es la forma más grave y menos frecuente de toxicidad muscular en este último caso hay elevación de CPK mucho mayor, alrededor de 10 a 40 veces, asociada a aumento de la creatinina y mioglobulinuria. Los pacientes presentan además de dolor muscular síntomas de tipo gripal, fiebre, debilidad y orinas oscuras, aunque en la mitad de los casos no dan síntomas musculares.

Las mialgias son frecuentes y se desarrollan en 1,5 a 3% de los casos. Sin embargo cuando lo evaluamos en trabajos sin selección de pacientes, el síntoma es mucho más frecuente. El estudio PRIMO en Francia con un seguimiento de 7924 pacientes tratados con dosis altas de Estatinas reportó efectos adversos musculares en 10,5 % de los casos.

Las dosis altas de simvastatina y atorvastatina fueron asociadas con mayor frecuencia de síntomas musculares que rosuvastatina, pravastatina o fluvastatina. Los síntomas se desarrollan con mayor frecuencia en pacientes físicamente activos. Otros factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad muscular son edad mayor a 70 años, insuficiencia renal crónica, presencia de hepatopatía, sexo femenino, fragilidad, presencia de polimedicación e hipotiroidismo. El riesgo de miositis por estatinas se eleva en los pacientes que están tomando otras medicaciones como ácido nicotínico, fibratos, ciclosporina, diltiazem, itraconazol o eritromicina.

El aumento de las enzimas hepáticas se desarrolla en 0,5 a 2,5% de los casos. Es más frecuente con estatinas hidrosolubles. Puede haber un discreto aumento enzimático las primeras 12 semanas de tratamiento y no se asocia a cambios histopatológicos. Es materia de debate el alcance del aumento. Pues no se ha demostrado alteraciones en la biopsia hepática en estos casos. Se atribuye a aumento de permeabilidad de la membrana del hepatocito, que ocasiona escape de enzimas. Por ello se ha acuñado el término transaminasitis para definir este fenómeno y no se vincularía a hepatotoxicidad.

La hepatitis por estatinas puede adoptar una presentación de tipo colestásico, citolítico o bien de tipo mixto. Se ha sugerido que un aumento enzimático sería relevante si alcanza un valor, al menos, 10 veces por sobre el valor normal. Otros autores proponen como criterio de diagnóstico un aumento, de al menos, 3 veces con un aumento de la bilirrubina total de más de 2 veces sobre el valor normal.

Las elevaciones son mayores con altas dosis, llegando a 3 % de los casos. Parece que las estatinas de tipo hidrófilo son más hepatotóxicas a dosis altas que los liposolubles.

Algunos proponen monitorear los niveles de transaminasas. Se considera un valor elevado si es mayor a 3 veces el límite superior a lo normal. En tal caso se debe repetir el análisis dentro de la semana y si persisten elevadas se procede a suspender el medicamento. La mayoría de las elevaciones se resuelven en forma espontánea. Por esta razón se pone en tela de juicio la necesidad de monitoreo de transaminasas en pacientes con estatinas, pero de hacerlo sería a las 12 semanas a fin de evitar aumentos sin significación clínica. En algunas situaciones donde las enzimas están elevadas previamente no habría inconvenientes con el empleo de estatinas, como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) que incluso mejora con estas drogas.

Al igual que los fibratos se han reportado algunos casos de carcinogenicidad en animales con esta familia de drogas. Si bien las dosis utilizadas en animales fueron bastante elevadas, en proporción a las dosis empleadas en seres humanos. Las evidencias son bastante controvertidas. En algunos trabajos publicados se detectó aumento del riesgo de cáncer como en el estudio CARE, y PROSPER. En otros estudios no se ha detectado riesgo de cáncer. En extensos metaanálisis tampoco se ha informado aumento de riesgo de cáncer.

Se ha reportado aumento de riesgo de diabetes con estatinas en dosis altas. En el estudio Women Health en un seguimiento de 153.808 mujeres sin diabetes, se reportó un aumento riesgo de 71%, observada para todas las estatinas. En el estudio JUPITER también se detectó aumento de riesgo de diabetes, aunque no tuvo impacto en los beneficios demostrados por rosuvastatina. En un metaanálisis se reportó un aumento de riesgo de 13%. El riesgo es bajo de manera que se puede desarrollar un caso de diabetes sobre 255 pacientes tratados en 4 años, en contraposición se evitarían 5,4 eventos por cada 255 pacientes en ese mismo lapso. El riesgo de diabetes es dosis dependiente. Esto se traslada en 2 casos adicionales de diabetes por cada 1000 pacientes por cada tratamiento intensivo.

Efectos adversos menos comunes son insomnio, cefalea y fatiga. La intolerancia digestiva se presenta como constipación, dolor abdominal, flatulencia y náuseas. Se han desarrollado cataratas en animales, pero no hay casos reportados en humanos y los estudios largo plazo por ahora no han demostrado este efecto.

Hay casos descriptos de miopatía autoinmune en pacientes tratados por desarrollo de anticuerpos contra la enzima HMG co A reductasa. No siempre mejoran con la suspensión y requieren tratamiento inmunosupresor.

Conveniencia farmacocinética

Las estatinas se absorben bien por vía oral. Tienen alta unión a las proteínas plasmáticas. Simvastatina se absorbe bien por vía oral, pero está sujeta a un fenómeno de primer paso que limita su biodisponibilidad. Es liposoluble y atraviesa la barrera hematoencefálica. Tiene poca eliminación renal, no es necesario modificar la dosis en la insuficiencia renal. La vida media es de 1,5 a 3 horas aproximadamente.

Atorvastatina se metaboliza por la misma vía que el simvastatina, pero tiene una vida media más prolongada de alrededor de 14 horas.

Pravastatina tiene una excelente absorción oral de alrededor de 98%. No tiene, a diferencia de los demás estatinas, fenómeno de primer paso. Tiene una unión a las proteínas de 50%. Es metabolizada por sulfatación. Por esta razón las drogas que interfieren con el metabolismo del sistema P450 no ejercen interacciones. Es hidrofílica y no cruza la barrera hematoencefálica.

Rosuvastatina también es hidrofílica y es metabolizada por el sistema citocromo CYP 2 C9 en hígado. Tiene una vida media más prolongada alrededor de 19 horas. Fluvastatina es metabolizada también por el sistema CYP 2 C9 y su vida media es de 4,5 horas.

Tanto la atorvastatina como la rosuvastatina, al tener vida media prolongada, son pasibles de administrarlas en cualquier momento del día; el resto de las estatinas se administran por la noche ya que es el momento de mayor síntesis hepática de colesterol.

Las estatinas, en general, son metabolizadas en el sistema citocromo P 450, en hígado. Existen diferentes isoenzimas que se encargan del metabolismo. La CYP 3A4 metaboliza el mayor número de las drogas en humanos y representa más del 60% de la actividad enzimática. En este sistema se metaboliza simvastatina, atorvastatina y lovastatina. También se metabolizan por esta vía el itraconazol, otros azoles, diltiazem, ciclosporina, eritromicina, cisapride, inhibidores de proteasas, antidepresivos tricíclicos, amiodarona, danazol, tamoxifeno, sildenafil, vincristina, fenobarbital, etc.

Interacciones: La ciclosporina inhibe el citocromo P450 CYP3A4 y reduce el metabolismo de simvastatina con mayor riesgo de miopatía. Por esta razón no deben emplearse dosis mayores a 10 mg/día de simvastatina cuando se usa asociado a ciclosporina. Los macrólidos particularmente la eritromicina también inhiben la enzima CYP3A4 aumentando los niveles de simvastatina. Es recomendable reducir las dosis de simvastatina a la mitad cuando se administran macrólidos. Los azoles como el itraconazol también inhiben el metabolismo del simvastatina. Se debe reducir la dosis a la mitad o suspenderlo transitoriamente. El jugo de pomelo también reduce el metabolismo.

Contraindicaciones: Enfermedad hepática activa, o anomalías persistentes en las enzimas hepáticas. Se contraindican en el embarazo y la lactancia

Fibratos

Los fibratos se unen al receptor de Peroxisomas, PPAR alfa, que se expresa en hígado, músculo y tejido adiposo. A través de la estimulación de este receptor estimulan la oxidación de los ácidos grasos. Promueven un aumento de la síntesis de la lipoprotein lipasa que se encarga de degradar los triglicéridos. Reducen la expresión de la apoproteína apo CIII que inhibe la lipoprotein lipasa de esta manera aumentan la degradación de los triglicéridos en

forma indirecta. Aumenta la expresión de las apoproteínas apo A1 y Apo A2 aumentando la síntesis de colesterol HDL. Reducen los niveles de triglicéridos 30 a 50%, aumentan el colesterol HDL 10 a 25%. El C-LDL tiene un comportamiento variable, aunque puede reducirse discretamente un 10%.

En estudios publicados hace muchos años atrás habían mostrado beneficios. En el estudio Helsinki, se reclutaron 4081 pacientes con eventos previos e hiperlipidemias de tipo IIa, IIb, y IV. Se comparó gemfibrozil vs placebo, al cabo de 5 años de seguimiento se observó una reducción en la incidencia de Infarto fatal y no fatal y muerte súbita de 34 %. No mostró diferencias en la mortalidad total

El estudio de la administración de Veteranos Va-HIT tuvo como objetivo evaluar el efecto del gemfibrozil en pacientes con cardiopatía isquémica y reducidos valores de C-HDL. El criterio de inclusión fue presencia de cardiopatía isquémica, valores normales de colesterol definidos como C-LDL < 140 mg/dl y reducidos valores de C-HDL menores a 40 mg/dl. Se reclutaron a 2531 pacientes que se separaron en un grupo placebo y otro grupo gemfibrozil 1200 mg/día. En 5 años de seguimiento se redujo la suma de muerte cardiovascular y IAM no fatal 22%, (RR 0,78 IC 0,65 a 0,93). No hubo diferencias en la mortalidad total.

El estudio BIP ensayó el añadido de bezafibrato a pacientes con cardiopatía isquémica con colesterol menor a 250 mg/dl, niveles reducidos de C-HDL, y elevados de triglicéridos. No se lograron beneficios en la reducción de la variable IAM fatal y no fatal. En un análisis de subgrupos hubo algún beneficio en pacientes con triglicéridos mayores a 200 mg/dl, y en pacientes con síndrome metabólico.

El estudio FIELD tuvo como objetivo evaluar los efectos del fenofibrato sobre la morbimortalidad en pacientes con diabetes tipo 2. Se reclutaron 9.795 pacientes con diabetes tipo 2 que se randomizaron a fenofibrato 200 mg/día o placebo. Luego de un seguimiento promedio de 5 años, la variable primaria IAM fatal y no fatal no tuvo reducción significativa (HR 0,89 con un IC de 0,75 a 1,05) pese la reducción en los valores de colesterol en 11%, y de los triglicéridos en 29%. Las variables secundarias ACV, IAM fatal y no fatal, tuvieron una reducción de 11% (HR 0,89 con un IC de 0,80 a 0,99).

El estudio ACCORD de diseño factorial donde se reclutaron en una rama pacientes diabéticos con un valor de C-LDL 60 a 180 mg/dl, C-HDL menor a 55 mg/dl, TGS menores a 750 mg/dl. Se incluyeron 5.518 pacientes que se separaron en un grupo simvastatina + placebo y otro grupo simvastatina + fenofibrato 160 mg/día. Se eligió variable el tiempo al primer evento (IAM, ACV, MUERTE). No se demostraron beneficios al terminar el estudio, con una tendencia a la reducción no significativa estadísticamente, HR 0,92 (IC de 0,75 a 1,10). Cuando se analizaron los subgrupos de los estudios con fibratos, se evidenció que, en aquellos pacientes con TG >200 mg/dl y C-HDL < 40 mg/dl, el beneficio encontrado fue estadísticamente significativo.

Tabla 13.6. Resultados principales estudios con fibratos.

Estudio	Inclusión	Eventos	Mortalidad
HELSINKY	Hiperlipidemias II B III y IV Post IAM N:4081	Reducción 34 %	N.S.
Va Hit	C-LDL < 140 C-HDL < 40 %. IAM N:2531 Duración: 5,1 años	RR 0,78 IC 0,65-0,93	Mortalidad total 0,89 (0,73 a 1,08)
BIP	C Isquémica C 180 a 240 C-HDL < 45 TGS < 300 N: 3090	Reducción fue 9,4 % P de 0,26. Reducción no significativa.	N.S.
FIELD	N.9795 DBT tipo 2	Reducción eventos RR 0,89 (IC 0,75-1,05)	Mortalidad CI 1,19 (0,90 a 1,57)

Nota. En metaanálisis los fibratos reducen desarrollo de nuevos eventos 22% (OR 0.78 IC 0,69 a 0,89), pero no reducen mortalidad (OR 1,05 IC 0,95 a 1,15).

Como conclusión, hay algunas evidencias que permiten en caso de no poder usar estatinas, emplear a los fibratos como alternativa para reducción de eventos cardiovasculares.

Los fibratos son los fármacos que más evidencias tienen en cuanto a eficacia de reducción de triglicéridos, por lo que son de indicación ante hipertrigliceridemias moderadas-graves (mayor a 500 mg/dl).

Farmacocinética

El gemfibrozil y fenofibrato se absorben más de un 90% por vía oral. El nivel máximo en plasma es alcanzado aproximadamente en 1 a 4 horas. Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis. La vida media de gemfibrozil es de 1,5 horas y de fenofibrato 20 horas. El 60 a 70% de las dosis se excretada como conjugados as ácido glucurónico en orina.

Efectos adversos

Generalmente los fibratos son bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales tales como náuseas, dolor abdominal y diarrea. Son comunes las erupciones cutáneas. Se han reportado elevaciones transitorias en los niveles de las transaminasas séricas. Pueden producir mialgias, calambres, fiebre y escalofríos.

Interacciones

Cuando se administra en forma conjunta con estatinas la incidencia de mialgias y elevación de CPK (miopatías) aumenta en forma significativa. En este efecto adverso particular, el gemfibrozil no debe indicarse junto con estatinas ya que ha demostrado mayor incidencia que el fenofibrato. Si se administra conjuntamente con anticoagulantes orales debe aumentarse la frecuencia de los controles de protrombina.

Contraindicaciones

El gemfibrozil está contraindicado en pacientes con disfunción renal severa o enfermedad hepática, incluyendo cirrosis biliar primaria. No debe administrarse en pacientes con enfermedad biliar preexistente, ya que aumenta la saturación del colesterol biliar promoviendo la formación de litiasis.

Ezetimibe

Es una droga que inhibe la absorción de colesterol por el intestino por interferir con la proteína de transporte de Niemann Pick en el ribete en cepillo. Reduce los niveles de C-LDL alrededor de 15 a 25%, en monoterapia, pero potencia los efectos de las estatinas.

En el estudio ENHANCE se ensayó el añadido de ezetimibe a pacientes con hipercolesterolemia familiar tratados con estatinas. Al cabo de 24 meses no se registraron diferencias en grado de regresión de la placa aterosclerótica carotídea entre el grupo tratado con ezetimibe más simvastatina vs simvastatina solo.

Más recientemente se han publicado dos estudios que han jerarquizado esta droga en el manejo de las hiperlipidemias. El estudio IMPROVE IT, comparó simvastatina 40 mg vs simvastatina más ezetimibe en pacientes con síndrome coronario agudo. Se reclutaron 18.144 pacientes. Al cabo de 7 años se redujo el riesgo de nuevos eventos 7% (RR 0,93 IC de 0,89 a 0,99), y en términos absolutos 2%. Se necesitan tratar 50 pacientes en 7 años para prevenir un evento adicional. No hubo diferencias en mortalidad total o cardiovascular. Las limitaciones que tiene el estudio son varias. Una es el comparador –simvastatina 40 mg– que parecería ser una estrategia subóptima.

Comparado con ácido nicotínico no logró un efecto adicional sobre la regresión de la placa aterosclerótica en el estudio ARBITER 2.

Como se puede ver, múltiples estudios habían tratado de demostrar sin éxito que el añadido de ezetimibe podría brindar beneficios adicionales, sumado a estatinas. El estudio IMPROVE IT demostró beneficios en eventos como re-infarto y mortalidad cardiovascular en pacientes en prevención secundaria.

Por lo que el Ezetimibe ha demostrado en estudios clínicos solamente brindar beneficios adicionales en este grupo de pacientes.

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico es una de las drogas más antiguas conocidas como hipolipemiantes, desde que sus acciones se describieron por primera vez en 1955. Muchos trabajos demostraron que no solo eran efectivas en reducir los valores de las principales lipoproteínas, sino además reducir la morbimortalidad cardiovascular. En 1975 el “Coronary drug Project” mostró una reducción significativa en el desarrollo de nuevos eventos en pacientes con infarto de miocardio tratados por 5 años con ácido Nicotínico. En virtud de estos efectos fue considerada por muchos años como droga de primera elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, sin embargo la magnitud de sus efectos colaterales la han relegado a un segundo lugar en el manejo de las formas severas que no pueden controlarse con una sola droga.

Disminuye la síntesis de VLDL a través de una disminución de su producción en hígado. Reduce la movilización de ácidos grasos libres hacia el hígado y reduce síntesis de Apo B 100. Aumenta el clearance de la lipoproteína VLDL por incrementar la actividad de la lipoproteinlipasa. Reduce la lipólisis en hígado y produce una caída de los niveles de ácidos grasos libres. Producen un aumento del colesterol HDL quizás por incrementar la síntesis de Apo A1. Transforma las partículas de C- LDL pequeñas y densas más aterogénicas en partículas más grandes menos susceptibles a la oxidación. Reduce los niveles de la Lipoproteína Lpa logra reducción del colesterol LDL de 15 a 25%, disminución del colesterol VLDL y los triglicéridos 20 a 50% y aumento del colesterol HDL entre un 15 a 30%. En forma adicional reduce los valores de la Lp A en alrededor de un tercio.

En el estudio AIM- HIGH se seleccionaron pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, que tuvieran C.-HDL reducido (menor a 40 mg/dl en el varón y 50 mg/dl en la mujer) TGS elevados entre 150 a 400 mg>/dl y C. LDL dentro del rango de tratamiento con estatinas. Se reclutaron N: 3414 pacientes que fueron tratados con simvastatina 40 a 80 mg más ezetimibe 10 mg/día con objetivo C-LDL entre 40 a 80 mg/dl un grupo, y el otro grupo recibió además ácido nicotínico en dosis de 1,5 a 2 grs día. La variable primaria suma de eventos muerte Cardiovascular, ACV, hospitalización o revascularización coronaria al cabo de 3 años no tuvo diferencias significativas pese a la reducción de los niveles de TGS y el aumento de C-HDL (RR: 1.02; 95% IC 0.87- 1.21; P = 0.79).

El HPS2 TRHIVE fue un estudio doble ciego, multicéntrico donde se comparó el añadido de niacina más laropriprant a estatinas en pacientes con antecedentes de IAM, ACV o AIT de 50-80 años. Reclutó 25.573 pacientes que fueron seguidos durante 3,8 años. No se pudo demostrar reducción de la suma de eventos con el añadido de niacina, HR 0,96 IC de 0,90 a 1,03).

Un meta análisis reciente muestra que niacina no reduce mortalidad total (RR 1,03) ni mortalidad cardiovascular (RR 0,93 – IC 0,76 a 1,12). Asociada a Estatinas no tiene efectos sobre el riesgo de IAM (RR 0,96), pero cuando se administra sola reduce riesgo de IAM no fatal (RR 0,69 IC 0,56 a 0,85).

El ácido nicotino en base a las evidencias mencionadas NO son fármacos utilizados para la reducción de eventos cardiovasculares actualmente.

Farmacocinética

Se absorbe completamente por aparato digestivo. El metabolismo de la niacina es través de dos grandes vías. La vía de la oxidación formando nicotinamida, tiene alta afinidad pero se satura rápidamente. La vía de la conjugación con glicina formando ácido nicotínico, tiene menos posibilidad de saturarse. Con la administración de formas de acción rápida la vía de la oxidación se satura y permite mayor actividad de la vía de conjugación. La formación de ácido nicotínico favorece el flush facial por síntesis de prostaglandinas. Las formas de acción prolongada tienen la capacidad de demorar la absorción por más de 12 horas, de esta manera se metabolizan por oxidación a nicotinamida, esta vía no produce flush facial pero aumenta riesgo de toxicidad hepática.

Usos

En virtud de sus efectos fue considerada por muchos años como droga de primera elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, sin embargo la magnitud de sus efectos colaterales como las evidencias en reducción de eventos y mortalidad han hecho relegar su uso.

Efectos adversos

Uno de los efectos más comunes es el flush facial suele acompañarse de sensación de calor y prurito en la parte superior del tronco y cara. Es mediado por prostaglandinas, y suele mitigarse con el uso de aspirina en dosis bajas 50 mg unos 30 minutos antes de la ingesta del ácido nicotínico.

Es común el desarrollo de intolerancia digestiva expresada como náuseas, diarreas y dolor abdominal. En algunos casos han llevado al desarrollo de úlcera péptica. Suelen ocasionar alteraciones metabólicas como Hiperglucemia, aunque la presencia de diabetes no es una contraindicación absoluta para su utilización. Tales cambios son atribuibles al desarrollo de insulinoresistencia. También aumentan los niveles de ácido úrico y casos ocasionales de gota han sido descritos. Puede producir aumento de las enzimas hepáticas siendo indicación de suspensión cuando la elevación alcanza 3 veces los valores basales.

Dosis

Iniciamos con una dosis de 100 mg/tres veces por día, con las principales comidas. Luego se aumenta la dosis cada 4 a 7 días hasta llegar a la dosis plena de 1,5 gramos día. Con las formas de liberación lenta no conviene superar la dosis de 2 grs/ día. La dosis máxima es de 6 gramos/día.

Omega 3

Los ácidos grasos poliinsaturados son cadenas de carbono con uno o más dobles enlaces en la estructura molecular. Se designan por la posición que ocupa el doble enlace en la cadena desde el grupo amino terminal como omega 6 u omega 3. Entre los ácidos grasos poliinsaturados tenemos omega 3 (ácido alfa linolénico) y sus derivados eicosapentaenoico: EPA docosahexaenoico DHA y omega 6 (ácido linoleico).⁹⁴ No son producidos por el organismo humano y su carencia genera alteraciones en la salud.

Son fundamentales en la estructura de las membranas celulares aportando flexibilidad a la misma. Por otra parte, dan origen a varios productos metabólicos con acciones sobre la función endotelial y la inflamación. Los derivados se denominan eicosaenoides, entre los cuales tenemos el tromboxano A2 cuya función es promover la agregación plaquetaria y la vasoconstricción y las prostaglandinas de acción opuesta.

El rol de los omega 3 en las enfermedades cardiovasculares comenzó a debatirse a partir de datos epidemiológicos de estudios en Groenlandia que demostraban que las personas que consumían dietas ricas en pescado tenían menor morbilidad cardiovascular.

Los omega 3 en dosis de alrededor de 3,5 grs día ocasionan reducción de la agregación plaquetaria. Influyen sobre los niveles lipídicos, pues reducen los valores de triglicéridos en plasma en dosis mayores a 3 grs día. También ejercen efectos antiinflamatorios. Reducen los niveles de Interleukina 6 y TNF, aunque se desconoce el papel a largo plazo de este efecto sobre la salud. Reducen la tensión arterial 2 a 3 mm Hg la TAS y 1 a 2 mm Hg la TAD.

El aporte de omega 3 se ha ensayado con resultados dispares en distintos estudios. En el estudio GISSI el aporte de omega 3 mostró algunos beneficios, en pacientes reclutados luego de un infarto. Se logró una reducción de 15% en el desarrollo de nuevos eventos. En la misma línea el estudio JELIS en Japón mostro beneficios, pero el diseño abierto les resta validez a los hallazgos.

La asociación americana de cardiología ha recomendado que todos los adultos coman pescado por lo menos 2 veces por semana o vegetales que contengan omega 3. Asimismo, si los pacientes tienen cardiopatía isquémica recomiendan la ingesta de 1 grs/día. En los pacientes con hipertrigliceridemia sugieren un aporte de 2 a 4 grs/día.

Pese a todo los resultados de los omega 3 han sido contradictorios. En un metaanálisis aportado por la base de datos COCHRANE se mostraron beneficios menores en la reducción de eventos mostraron beneficios en reducción de eventos o mortalidad cardiovascular.

El estudio REDUCE IT mostró que una forma purificada de omega 3 Icosapent etil, reduce de manera significativa nuevos eventos coronarios en pacientes con hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular elevado en prevención secundaria.

Efectos adversos en general los omega 3 son bien tolerados, el efecto adverso más común es la intolerancia digestiva, náuseas y aliento a pescado. Se ha visto un incremento del tiempo de sangría sin embargo no hay reportes de aumento del riesgo de sangrado

Como conclusión los omega-3 podrían tener un uso en la reducción del riesgo residual en pacientes en prevención secundaria, y como alternativa o adicción a fibratos en pacientes con hipertrigliceridemia severa.

Colestiramina - colestipol

Las resinas se unen a las sales biliares en el Intestino, promoviendo su arrastre por materia fecal, reduciendo la circulación enterohepática. La reducción en el pool de sales biliares ocasiona un aumento compensador en la síntesis de ácidos biliares en el hígado a expensas del colesterol. Esto ocasiona movilización del colesterol y reducción de sus niveles. La reducción en el C- LDL puede llegar a 18 a 25%, y es dosis dependiente. Como ventaja las resinas no se absorben ejerciendo sus acciones a nivel local.

En el tratamiento de la hipercolesterolemia las resinas podrían ser de utilidad en los pacientes con elevación de los valores de colesterol, con triglicéridos normales. Pueden ser empleadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia familiar poligénica, pero no en la Hiperlipidemia familiar combinada o la hipertrigliceridemia. Colestiramina ha demostrado reducción en la mortalidad cardiovascular en estudios de prevención secundaria hechos hace varios años. Cuando se combinan las resinas con las estatinas se logra un efecto sinérgico.

También es de utilidad la colestiramina como antipruriginoso en el tratamiento de síndromes de colestasis. La dosis recomendada es de 4 a 8 grs/día.

Tiene efecto antidiarreico, en diarreas precipitadas por exceso de sales biliares. Las dosis recomendadas son de 12 a 24 grs día en 2 a 4 tomas diarias.

Efectos adversos

Dado que no se absorben los efectos adversos se localizan en aparato digestivo (úlceras pépticas, hemorragia digestiva; pirosis. Pérdida de peso (esteatorrea) Puede producir distensión abdominal, flatulencia y constipación en 30% de los pacientes. Se debe recomendar una ingesta apropiada de fibras para evitar la constipación. En niños puede ocasionar acidosis hiperclorémica.

Interacciones

Puede afectar la absorción de la vitamina D y otras vitaminas liposolubles, pero su efecto es mínimo y de repercusión solo en niños. Las resinas se unen con la warfarina, levotiroxina, digital, tiazidas, ácido fólico, y estatinas comprometiendo su absorción. Cualquier dosis de un medicamento debe separarse por lo menos 1 o 2 horas de la dosis de resinas.

Otras drogas

Lomitapide

Es un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de los triglicéridos, necesaria para el ensamble de las partículas de VLDL tanto en hígado como en el enterocito.

En un ensayo clínico de diseño abierto, se reclutaron pacientes con hipercolesterolemia familiar y niveles de colesterol mayores a 500 mg/dl y triglicéridos menores a 400 mg/dl. Lomitapide redujo los niveles de VLDL y, en forma indirecta, de LDL. Los valores de colesterol se redujeron un 50% a la semana 26. La respuesta obtenida permitió reducir la frecuencia de la aféresis y en algunos casos suspenderla.

Se halla aprobada por FDA para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota.

Mipomersen

Es un oligonucleótido inhibidor de la síntesis de apo B100. En un estudio en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota se ensayó mipomersen vs placebo. Se reclutaron 45 pacientes de los cuales 28 recibieron mipomersen 200 mg subcutáneos una vez por semana y 17 recibieron placebo. El C-LDL se redujo a la semana 26 un 24%, aunque en un 12% se registró aumento de las transaminasas.

Se haya aprobado por FDA para tratamiento de hipercolesterolemia familiar homocigota cuya prevalencia es un caso cada 600 mil personas.

Puede producir intolerancia digestiva, cefalea, insomnio, reacciones alérgicas como angioedema y eleva la presión arterial. El efecto más temido y potencialmente limitante para su uso (al igual que el lomitapide) es el acumulo graso a nivel hepático (hígado graso).

Inhibidores de PCSK-9

En la superficie del hepatocito se hallan los receptores de C-LDL cuya función es la remoción de estas lipoproteínas. Los receptores captan la partícula de C-LDL y forman un complejo que

penetra dentro del hepatocito por endocitosis. En el año 2003 se descubre la enzima proproteína convertasa subtilisina-kexina 9 (PCKS-9), que se hallaba sobre expresada en pacientes con algunas formas de hipercolesterolemia familiar. La subunidad enzimática de la PCKS-9 se une al receptor de C-LDL y lo escolta hasta el lisosoma para su degradación. El receptor a su vez tiene la capacidad de retornar a la superficie del hepatocito, en una especie de mecanismo de reciclado, que se puede dar hasta 150 veces para cada receptor. La PCSK-9 facilita el mecanismo de degradación del receptor y cuando sus niveles se hayan elevados reduce el número de receptores de C-LDL en la superficie del hepatocito y como consecuencia genera mayores niveles circulantes de C- LDL.

Las dogas inhibidoras de esta enzima PCKS-9 pueden lograr reducciones del nivel de C-LDL de 50 a 60%.

Se ensayaron en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigoto o cardiopatía isquémica establecida y LDL mayor a 70 mg/dl, pese a recibir dosis máximas de estatinas. La comparación alirocumab vs placebo redujo el nivel de C-LDL 61% a las 24 semanas y llegó a 52% a la semana 72. Se desarrollaron como efectos adversos mialgias, reacciones alérgicas y trastornos cognitivos como amnesia, confusión y mareos.

En el estudio FOURIER se reclutaron pacientes con hipercolesterolemia más enfermedad vascular aterosclerótica, de 40 a 85 años, con un valor de C-LDL mayor a 70 mg/dl. Fue el primer estudio en informar como variable los eventos y la mortalidad cardiovasculares. participaron del estudio 27.564 pacientes que fueron separados, en un grupo evolucumab, el otro grupo, placebo. La variable elegida fue suma de eventos cardiovasculares. Se redujo la suma de eventos un 15% (RR 0,85 IC 0,79 a 0,92). No tuvo efectos en la mortalidad cardiovascular.

El estudio ODYSSEY con alirocumab, termina confirmando los resultados de este grupo de drogas. En un grupo de pacientes con síndrome coronario agudo alirocumab mostro una disminución de eventos cardiovasculares del 15% y una asociación con disminución de mortalidad global.

Se podrían recomendar en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigoto si los valores de C-LDL persisten elevados pesa a un tratamiento con estatinas y ezetimibe en dosis apropiadas.

Podrían ser una opción en pacientes con muy alto riesgo en prevención secundaria con valores de C-LDL por encima del umbral de LDL buscado, pese a dosis máximas de estatinas y ezetimibe.

Pueden producir reacciones alérgicas, artralgias y mialgias. Se han descripto elevaciones de transaminasas y alteraciones cognitivas. La seguridad a largo plazo de estas drogas se desconoce, pues los estudios han llegado a 18 meses. Esto es de capital importancia pues sería presumible que, una vez iniciado este tratamiento, dure toda la vida.

La mayor limitante es el precio. En Estados Unidos cuestan unos 14.000 dólares al año. Se estima que la aprobación de este grupo de drogas solo en Estados Unidos incrementaría el gasto de salud un 39%, alrededor de 129.000 millones de dólares más por año. Se estima que para que sean una alternativa costo-efectiva su precio debería bajar 60 a 85%,⁶⁹ aunque esos cálculos no son para nuestro medio, donde debería ser aún mayor.

Manejo clínico

Prevención primaria

Se trata de pacientes que no han tenido aun eventos cardiovasculares. En ellos el manejo se basa en un control adecuado de los factores de riesgo cardiovascular. Es un tema de controversia entre distintas guías cual sería el umbral de riesgo para indicar una estatina y que valores de colesterol se debería tomar.

Las guías de las *Task Force* americana definen como hiperlipidemia un valor de C-LDL mayor a 130 mg/dl y C-HDL menor a 40 mg/dl. A su vez toman como un riesgo cardiovascular (CV) sugestivo para iniciar estatinas, un valor mayor a 10% (Figura 8).

Las guías del ACC sugieren una aproximación más intensiva. Proponen tratar con dosis moderadas de estatinas a los pacientes de 40 a 75 años con C-LDL entre 70 y 189 mg/dl y riesgo CV calculado mayor a 7,5% a 10 años. Sugieren como calculador la ecuación de cohortes poblacionales americana. Se critica de estas guías que el riesgo de 7,5% es muy bajo y los beneficios serían menores. El sistema calculador por otra parte, sobreestimaría el riesgo entre 70 a 150%, por lo que probablemente un umbral mayor sería aconsejable, como sugiere la *Task Force*.

Tabla 13.7. Prevención primaria.

Diferencias entre las distintas GUIAS prevención primaria			
ATP IV	USPTF	Guías NICE	Guías canadienses
Edad 40 a 75 años Riesgo > 7,5 % * Estatinas en dosis moderadas Edad > 21 años C-LDL > 190 mg/dl TGS > 500 mg/dl Estatinas alta intensidad	Edad 40 a 75 años 1 o más factores de riesgo Riesgo > 10 % Estatinas No hay evidencias > 76 años	Edad > 40 a años Riesgo > 10 % ** Estatinas	Edad > 40 años varón 50 en mujer Riesgo > 20 % C-LDL > 135 mg/dl riesgo 10 a 20 %***

* Score del ACC de cohortes poblacionales

** Score Q-RISK

***Score de Framingham

Un adecuado balance riesgo-beneficio entre los efectos adversos de las estatinas, su beneficio potencial y riesgo cardiovascular debería preceder a la toma de decisiones y podría sugerirse un umbral mayor, quizás entre 10 a 15%, para indicar estatinas en prevención primaria.

Varios elementos pueden ser de mucho interés en el momento de la toma de decisiones en prevención primaria. Además, tener en cuenta que el control de los factores de riesgo en su

totalidad puede ser muy relevante como lo han demostrado en Inglaterra con la reducción de mortalidad cardiovascular los últimos años.¹²⁹

En análisis poblacionales la reducción de la mortalidad cardiovascular de los últimos años se explica más por el mejor de los factores de riesgo, que por el uso extendido de estatinas.

Prevención secundaria

Se considera como prevención secundaria a pacientes que tienen cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica obstructiva, ACV isquémico o aneurisma de aorta abdominal, es decir, que han padecido alguna de las manifestaciones de la enfermedad vascular aterosclerótica.

Se han publicado múltiples estudios y extensos metaanálisis acerca de este aspecto. En los estudios que compararon estatinas contra placebo como el 4-S, LIPID, CARE y HPS se encontraron los resultados más significativos, con reducción de mortalidad total y cardiovascular. En estos estudios los valores basales de C-LDL de los pacientes reclutados fueron más elevados, comparados con los estudios donde se compararon estrategias intensivas con el cuidado usual.

Los estudios que compararon dosis altas versus dosis bajas de estatinas fueron el PROVE IT, TNT, IDEA y A To Z Trial, mostraron resultados menos contundentes y solo en 2 de ellos se obtuvieron beneficios (PROVE IT y TNT).

Las estatinas tienen además del efecto hipolipemiante, una acción antiinflamatoria sobre la placa aterosclerótica. El empleo de estatinas en la fase aguda de un síndrome coronario agudo obtiene beneficios significativos. El estudio MIRACLE tuvo como objetivo determinar si un tratamiento con atorvastatina dentro de las 24 a 96 horas del evento isquémico reduce mortalidad cardiovascular. Fue un estudio randomizado doble ciego que incluyó a 3.086 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación ST. Los pacientes fueron separados en dos ramas: en una, relación 1 a 1 a atorvastatina 80 mg/día vs el grupo placebo. Se excluyeron los pacientes con colesterol elevado mayor a 270 mg/dl, de manera de evitar confundir los resultados. El estudio se prolongó durante 16 semanas. El C-LDL al ingreso fue de 124 mg/dl, se elevó al fin del estudio a 132 mg/dl en el grupo placebo y se redujo a 72 mg/dl en el grupo atorvastatina. El evento primario elegido fue infarto fatal y no fatal o isquemia recurrente que obligara a internación. Se observaron 228 nuevos eventos en el grupo tratado, es decir, un 14,8% y 269 eventos en el grupo placebo, 17,4%. Se observó una tendencia a la reducción de nuevos eventos que no alcanzó significación estadística. La reducción absoluta de eventos fue de 2,6% y la reducción relativa es de 16% (RR 0,84 IC: 0,70-1,00 P: 0,048).

En un metaanálisis de pacientes con síndrome coronario agudo se tomaron datos de 13 estudios y 17.963 pacientes. Las variables primarias elegidas fueron muerte, isquemia recurrente o IAM recurrente. A los 4 meses no se demostraron diferencias (RR 0,84 IC 0,72 a 1,02), pero estas se comienzan a notar a los 6 meses (RR 0,76 IC 0,70 a 0,84) y se mantuvieron a los 12 meses (RR 0,80 IC 0,76 a 0,84) y 24 meses (RR 0,81 IC 0,77 a 0,87). La tolerancia fue buena.

El objetivo de C-LDL se fue reduciendo con el paso de los años a la luz de las nuevas evidencias. Inicialmente se planteaba un objetivo de C-LDL menos a 100 mg/dl. En una actualización de ese consenso se propuso como objetivo en prevención secundaria el C-LDL menor a 70 mg/dl.

Las guías NICE del Reino Unido plantean concluyen que no hay diferencias demostradas entre dosis medias vs dosis altas de estatinas. Es decir, atorvastatina 20 mg vs 80 mg, porque no han sido comparadas. La comparación es de dosis de 80 mg atorvastatina vs 10 mg (dosis bajas), que no pudo mostrar diferencias en mortalidad total y cardiovascular, (RR 0.80 con un IC de 0.62 a 1.03). Se demostraron con dosis altas reducciones modestas en el riesgo de IAM de un 21% en términos relativos, RR 0.79 (0.67 a 0.93), pero menores en términos absolutos con 13 eventos menos por cada 1.000 pacientes tratados.

En prevención secundaria se debe iniciar el tratamiento antes de los plazos delimitados para prevención primaria. Todo paciente coronario debería recibir estatinas potentes y en dosis altas independientemente del valor basal de C-LDL.

Más allá de las controversias, las guías norteamericanas y argentinas⁷ proponen dosis altas de estatinas con el objetivo de reducir el C-LDL más de un 50%. Como objetivo secundario se buscaría un C-LDL menor a 70 mg/dl o bien un C-no HDL menor a 100 mg/dl, sobre todo en diabetes.

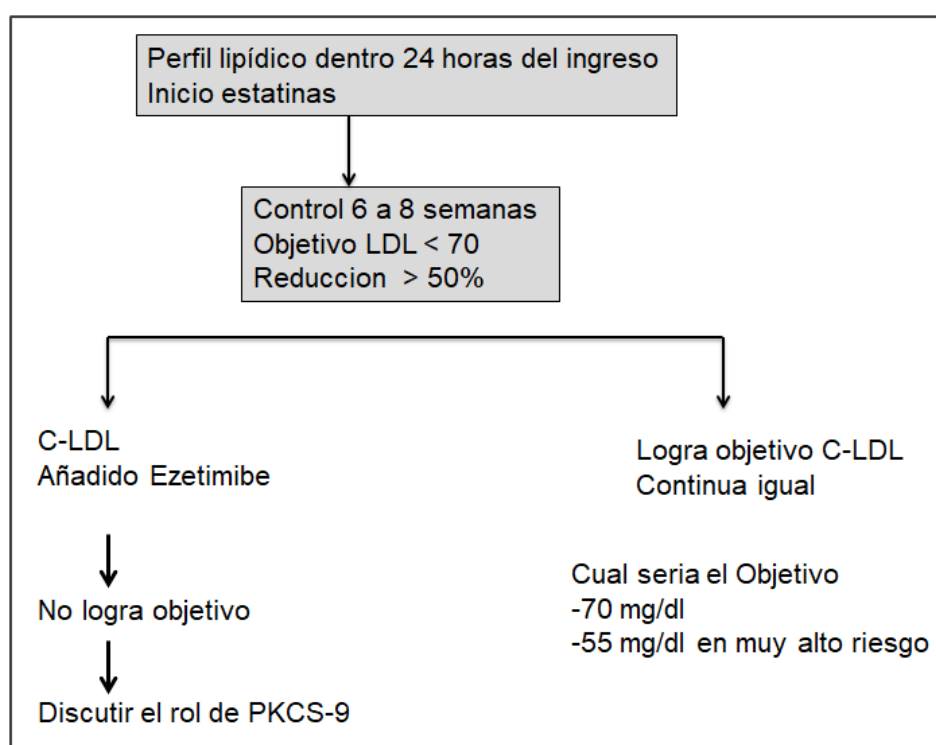
Dosis altas:

Atorvastatina 40 a 80 mg.

Rosuvastatina 20 a 40 mg.

En ese orden se podrían añadir nuevos medicamentos a las estatinas, una vez que se ha llegado a las dosis máximas y si no se ha cumplido con el objetivo, según las condiciones clínicas del paciente (Figura 9).

Figura 13.5. Prevención secundaria.



Diabetes

La principal causa de muerte en los pacientes con diabetes es de origen cardiovascular en casi un 70% de los casos y los pacientes tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de sufrir eventos cardiovasculares de todo tipo.

La diabetes promueve varias alteraciones que incrementan el riesgo de aterosclerosis. La hiperglucemia incrementa la adherencia del monocito a la pared endotelial, el cual se diferencia en célula espumosa, capaz de englobar partículas de colesterol. La hiperglucemia aumenta el stress oxidativo, genera radicales libres y facilita la oxidación de la partícula de C-LDL. La hiperglucemia facilita la proliferación de las células musculares lisas que migran desde la media a la capa intimal y colaboran en la formación de la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica. Los pacientes con diabetes tienen aumento de los niveles de triglicéridos, que, entre otras cosas, producen apoptosis de la célula endotelial y mayor adherencia del monocito al endotelio vascular.

En los pacientes con diabetes los valores de triglicéridos se hallan aumentados. Las partículas de VLDL y remanentes de quilomicrón se elevan también. Tienen en su constitución mayor cantidad de apo B, que es una lipoproteína particularmente aterogénica. Aunque las partículas de C-LDL son pequeñas y densas, tienen mayor cantidad de lipoproteína apo B 100.

Las LDL pequeñas y densas son captadas por el macrófago con mayor facilidad y se degradan más lentamente por tener menor afinidad por el receptor de C-LDL en hígado.

El C-HDL está reducido en los diabéticos con menor contenido de apo A1. Esto determina que la remoción de colesterol se vea afectada y hay menor transporte invertido. Diferentes estudios han evaluado el papel del tratamiento hipolipemiante en pacientes con diabetes.

El estudio *CARDS* tuvo como objetivo evaluar uso de estatinas en pacientes con diabetes tipo 2 en prevención primaria. Los pacientes tenían una edad de 40 a 75 años y C-LDL menor a 160 mg/dl. Un grupo recibió atorvastatina 10 mg/día y otro placebo. Se observó una reducción significativa en los eventos coronarios mayores de un 37% (RR 0,63 con un IC de 0,48 a 0,83). Aunque como crítica, la mayor parte de los pacientes eran de alto riesgo cardiovascular con mal control, pues la presión arterial media era de 144/79 mm Hg, y menos de la mitad recibieron inhibidores de enzima convertidora. Cabría ver el verdadero impacto del tratamiento hipolipemiante rutinario en pacientes diabéticos adecuadamente controlados en el resto de los factores de riesgo cardiovascular.

El estudio *ASPEN* incluyó pacientes con diabetes tipo 2 con un valor de C-LDL menor a 160 mg/dl o menor a 140 mg/dl si tenían infarto previo. Un grupo recibió 10 mg de atorvastatina y otro grupo placebo. No hubo diferencia en la suma de eventos al cabo de 4 años (RR fue de 0,90 con un IC de 0,50 a 1,50).

En una rama del estudio *Heart Protection Study* (HPS) se evaluaron los pacientes del trabajo HPS original, que tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus. Se observó una reducción de eventos de un 27% (RR 0,73 IC 0,66-0,81) en los pacientes tratados con simvastatina, resultado similar a los no diabéticos. Los beneficios se extienden a los pacientes con C-LDL menor a 116 mg/dl (3 mmol/l).

En el estudio *ACCORD*, en pacientes con diabetes tipo 2, con reducción de C-HDL y elevación de triglicéridos, el agregado fenofibrato a la simvastatina no demostró ningún beneficio.

Las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología sugieren que a los pacientes con diabetes de 40 a 75 años que tengan algún factor de riesgo cardiovascular, sería recomendable indicarles estatinas en dosis moderadas a altas.

Sería recomendable un objetivo de C-LDL menor a 70 mg/dl o un valor de C No HDL menor a 100 mg/dl.

En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, probablemente se requieran objetivos más agresivos como ser un valor de LDL menor a 55 mg/dl.

Ezetimibe es de utilidad añadido a estatinas cuando no se ha logrado el objetivo deseado. Al igual que otras poblaciones con muy alto riesgo cardiovascular, algunas guías recomiendan el agregado de ezetimibe a las estatinas en prevención primaria cuando no logran los objetivos de LDL en estos pacientes, pero sin basarse en estudios clínicos que demuestren este beneficio en resultados clínicos.

El fenofibrato puede ser indicado en pacientes con niveles elevados de triglicéridos.

Las evidencias en pacientes mayores de 75 años son más pobres.

Síndrome metabólico

Es una situación fisiopatológica que agrupa a un conjunto de factores de riesgo que son predictivos para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. También los podemos definir como un conjunto de signos y síntomas que aparecen frecuentemente asociados y que tienen en común la presencia de resistencia a la insulina. La prevalencia es muy alta en el mundo occidental. En el estudio NHANES, en Estados Unidos, con un total de 12.363 personas reclutadas durante el período de estudio 1988-1994, la prevalencia fue de 22,8% para varones y 22,6% en mujeres. Es más baja en personas de raza negra (1,9%), que en mexicanos (20,8%) y blancos (24,3%). La prevalencia aumenta con la edad, alcanzando un pico entre los 50 y los 70 años, para caer luego a partir de los 80 años.

En general, en todos los estudios se repite como patrón común un aumento de la prevalencia con la edad. En la Argentina la prevalencia también es elevada. En un estudio en Deán Funes llega al 23,9% y en Oncativo 18,9%, ambos en la provincia de Córdoba. En todos los casos la prevalencia aumenta con la edad.

Criterios de diagnóstico

Se han elaborado criterios de diagnóstico para la definición del síndrome metabólico. La Organización Mundial de la Salud elaboró en 1999 una serie de criterios que se agrupan en la

figura. Probablemente los criterios de la OMS sean los más racionales en las propias palabras de Reaven, quien describió originalmente este síndrome.

El tercer reporte del *National Cholesterol Education Program* ATP III en el año 2001 elaboró otra serie de criterios que suelen ser más prácticos para el diagnóstico. Por esta razón han sido empleados extensamente. La *American Heart Association* en conjunto con el *Lung and Blood Institute* NHLBP adoptaron la misma definición del ATP III, aunque redujeron el umbral de glucemia a 100 mg/dl.

Más recientes son los criterios elaborados por la Federación Internacional de la Diabetes, que han sido sujetos a críticas. En palabras de Reaven serían los más peligrosos, por llevar a exceso de diagnóstico.

Algunas críticas han surgido a esta interpretación. Se toman estas variables en forma dicotómica, es decir, como presentes o ausentes y, en realidad, se trata de variables continuas con puntos de corte menos definidos. Por ejemplo, no tiene la misma implicancia tener glucemia alterada en ayunas que padecer diabetes respecto al riesgo cardiovascular.

Por otra parte, no todas las variables que forman parte de la definición tienen la misma implicancia. El perímetro de cintura no tiene el mismo valor en asiáticos que en europeos, sugiriéndose en estos últimos un punto de corte mucho menor.

Fisiopatología

La grasa visceral es metabólicamente mucho más activa y está encadenada al síndrome metabólico. Los mecanismos propuestos para desarrollo de síndrome metabólico son varios.

- Los ácidos grasos libres que se liberan en exceso directamente a la circulación portal tiene mayores efectos sobre el metabolismo. Los AGL ocasionan insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa e hipertrigliceridemia. Los ácidos grasos libres reducen la captación de glucosa por el músculo y estimulan la gluconeogénesis en hígado aumentando, por lo tanto, la producción de glucosa.
- El tejido adiposo es fuente de citoquinas como interleukina IL 6, cuyos niveles se hallan elevados en el sistema porta. Esto promueve aumento de la proteína C reactiva, un reactante de fase aguda, cuyos niveles elevados se asocian a mayor riesgo cardiovascular.
- El tejido adiposo es fuente de otras hormonas y sustancias bioactivas denominadas adipocitocinas, cuya actividad tiene consecuencias serias sobre la salud. Entre ellas tenemos el factor de crecimiento tumoral, TNF, resistina, visfatina, entre otras, que ocasionan un estado proinflamatorio. También ocasiona aumento de secreción de hormonas como glucocorticoides, estrógenos e insulina. Esta última se asocia a desarrollo de insulinoresistencia. Por la misma razón suelen tener valores elevados de proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios como fibrinógeno y aumento de los leucocitos.
- Incapacidad de la grasa subcutánea en absorber el exceso de grasa, de manera que ésta se deposita en otros tejidos con efectos peligrosos para la salud.

- Estado protrombótico. Los pacientes con síndrome metabólico tienen elevados niveles de activador tisular del plasminógeno, fibrinógeno y homocisteína.
- La insulina en exceso ocasiona mayor retención de sodio, aumento de la descarga de catecolaminas y ocasiona alteraciones en la disponibilidad de óxido nítrico.

Clínica

La grasa visceral se manifiesta en el perímetro de cintura tomado por el ATP III como criterio de diagnóstico o en la relación cintura-cadera tomada por la OMS. Se define por perímetro de cintura > 102 cm en el varón o 88 cm en la mujer. La OMS toma en cuenta la relación cintura-cadera, definiendo como anormal un valor mayor a 0,95 en el varón y 0,85 en la mujer. Este perímetro de cintura se correlaciona con un IMC de alrededor de 30 kgm^2 . Los pacientes con síndrome metabólico tienen elevación de los niveles de triglicéridos.

Se considera como criterio de diagnóstico un valor mayor a 150 mg/dl. Los niveles de C-HDL se reducen como consecuencia de la transferencia del colesterol del HDL a la partícula de VLDL por la acción de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Se toma como criterio un valor de C-HDL menor a 40 mg/dl en el varón o 50 mg/dl en la mujer. Las partículas de C-LDL son pequeñas y densas.

Se define como tales aquellas de un diámetro menor a 255 Å, y son más aterogénicas configurando un perfil de riesgo cardiovascular adicional.

Los pacientes con insulinoresistencia desarrollan una serie de complicaciones como hipertensión secundaria a aumento de la actividad simpática, activación del sistema renina-angiotensina y aumento de la retención de sodio en forma secundaria.

La suma de factores colabora en el desarrollo de aterosclerosis. Los pacientes con síndrome metabólico suelen tener un estado proinflamatorio protrombótico con aumento de fibrinógeno, proteína C reactiva, disfunción endotelial y activación plaquetaria.

La insulinosensibilidad se altera en forma directa con el aumento de la grasa corporal. Si relacionamos la insulinoresistencia –medida por técnica del clamp euglicémico– con la grasa corporal medida por tomografía podemos observar que hay una relación directa. Pero, a su vez, mínimas variaciones en la cantidad de tejido adiposo son suficiente para mejorar el estado metabólico.

El riesgo de diabetes es diferente según la presencia de síndrome metabólico y glucemia alterada en ayunas. Cuando tenemos glucemia en ayunas alterada y síndrome metabólico presentes, el riesgo de diabetes en 7 años es de 55. La glucemia elevada en ayunas se define como un valor mayor a 110 mg/dl, según las recomendaciones del ATP III, aunque la Asociación Americana de Diabetología (ADA) ha recomendado reducir el punto de corte a 100 mg/dl, que es aceptado actualmente. Se discute si el síndrome metabólico implica un mayor riesgo cardiovascular para los pacientes. El *San Antonio Heart Study* (SAHA), en un seguimiento de 12 años de 2.372 personas, demostró un aumento del riesgo cardiovascular en presencia de síndrome metabólico 2 veces mayor, pero que aumenta entre 3 a 8 veces cuando los pacientes además tienen

diabetes. El riesgo cardiovascular fue 1,5 a 3 veces mayor en pacientes con síndrome metabólico. En otro estudio se comparó el valor predictivo de riesgo cardiovascular entre el score Framingham vs el síndrome metabólico en una cohorte de 5.128 varones de 40 a 59 años sin enfermedad cardiovascular. El score se mostró más predictivo de riesgo cardiovascular, mientras que la presencia de síndrome metabólico se asocia a mayor riesgo de diabetes.

El manejo de los pacientes con síndrome metabólico es la aproximación en base al riesgo cardiovascular global. Algunos proponen agregar un riesgo adicional a la escala Framingham, pero esto es materia de debate. De todas maneras, implica un factor de riesgo adicional, que debe, al menos, generar fuertes consejos para el paciente.

Se debe recomendar pérdida de peso. Una reducción de 10% del peso corporal permite una disminución significativa de los marcadores inflamatorios.

Reducción de la presión arterial menos de 140-90 mm Hg. Es materia de debate si la presencia de síndrome metabólico por sí solo podría aumentar el riesgo cardiovascular o podría ser un mejor predictor de riesgo que el score Framingham.

Hipertrigliceridemia

Es una alteración muy frecuente presente en un tercio de la población norteamericana. La elevación de los triglicéridos es un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica.

Cuando los triglicéridos se elevan, se forman partículas de C-LDL pequeñas y densas más aterogénicas. Los niveles de C-HDL tienen una relación inversa con el aumento de los triglicéridos y su reducción podría colaborar en el desarrollo de aterosclerosis.

La hipertrigliceridemia puede ser primaria, consecuencia de hiperlipidemia familiar combinada o hipoalfalipoproteinemia familiar. Entre ambas representan 50% de los casos de cardiopatía isquémica prematura.

Otra causa es el síndrome de hiperquilomicronemia, que se caracteriza por la presencia de triglicéridos mayores a 1.000 mg/dl, con presencia de xantomas eruptivos en muñecas y codos y lipemia retinal.

Las causas secundarias de hipertrigliceridemia son más frecuentes: entre ellas tenemos obesidad, diabetes, síndrome metabólico, alcoholismo, drogas, IRC y HIV. Varias drogas pueden elevar los niveles de triglicéridos, entre las cuales tenemos estrógenos, alcohol, gestágenos, ciclosporina, sertralina, betabloqueantes, tiazidas, inhibidores de proteasas, andrógenos y tacrolimus.

La obesidad es uno de los factores más importantes en el desarrollo de hipertrigliceridemia, sobre todo la obesidad central. Se halla íntimamente relacionada al riesgo de diabetes y síndrome metabólico.

El objetivo primario en el manejo de la hiperlipidemia es el C-LDL, aunque el C- no HDL puede ser un objetivo secundario. El colesterol no HDL se ha mostrado como un importante predictor de mortalidad cardiovascular. Se considera como colesterol no HDL aquel que resulta de la suma

del LDL + VLDL. En la práctica se calcula de manera simple con la resta del colesterol total menos el HDL. Las metas de tratamiento se calculan de manera análoga que para el colesterol LDL. Se reconocen las mismas categorías de riesgo, aunque el valor de colesterol no HDL es 30 mg/dl mayor al de LDL.

Si los niveles de triglicéridos son mayores a 500 mg/dl el tratamiento con fibratos se debería indicar para evitar la pancreatitis. Cuando los valores se hallan entre 200 a 500 mg/dl se intenta previamente tratamiento no farmacológico. La pérdida de peso puede lograr reducciones de los niveles de triglicéridos de alrededor de 22% e incrementa el C-HDL un 9%. El ejercicio aeróbico de moderada intensidad reduce la grasa abdominal y aumenta el C- HDL. Se debe prohibir el tabaco y cuando todas las medidas fracasan tendremos la opción farmacológica, entre las cuales tenemos ácido nicotínico, fibratos y omega 3.

El ácido nicotínico reduce los niveles de triglicéridos alrededor 17 a 26%, aunque podría llegar a 50% cuando los valores previos eran muy elevados. Es muy eficaz para aumentar los niveles de C-HDL. Asociado a estatinas logra una reducción de 36%. Las dosis recomendadas son de 1,5 a 2 grs/día. Su baja tolerancia, presencia de efectos adversos y falta de evidencia en grandes estudios ha relegado su uso en forma notoria en los últimos años.

Los fibratos reducen los niveles de triglicéridos 18 a 45%. Se puede emplear gemfibrozil en dosis de 600 mg cada 12 horas o fenofibrato 200 mg/día. El fibrato de elección para utilizar en forma conjunta con estatinas es el fenofibrato, estando contraindicado el uso de gemfibrozil por la alta tasa de eventos secundarios miopáticos potenciales.

Las estatinas tienen un efecto modesto, con reducciones de alrededor de 5 a 30%, dependiendo de la dosis y de la estatina elegida. Atorvastatina ha demostrado ser la estatina con mayor efecto reductor de los TG.

Los ácidos grasos omega 3 reducen niveles de TGS entre 25 a 35% pero requieren dosis de 2 a 4 gramos diarios.

El objetivo de tratamiento en los pacientes con hipertrigliceridemia NO es el riesgo cardiovascular, sino disminuir el riesgo de pancreatitis, por lo cual los objetivos en esta situación es lograr un nivel de triglicéridos por debajo de 500 mg/dl.

Colesterol HDL

Este tipo de alteración se observa en 16 a 18% en varones y 3 a 6% en mujeres. Cada incremento del C-HDL de 1 mg se asocia a una reducción de la mortalidad cardiovascular de un 2 a 3%. El valor bajo de C-HDL es un componente usual del síndrome metabólico. Estos pacientes suelen tener, además, elevados valores de triglicéridos asociados a la presencia de partículas de C-LDL pequeñas y densas más aterogénicas constituyendo un perfil de riesgo especial.

En estos pacientes se debe recomendar un programa de ejercicio regular que puede lograr un aumento de C-HDL de 5 a 10%. Para ellos se requiere un mínimo de cinco sesiones de 30 minutos por día, o al menos 150 minutos por semana.

Se deber recomendar el cese del tabaco con lo cual el C-HDL aumenta alrededor de 4 mg/dl.

La obesidad se asocia con niveles reducidos de C-HDL. La pérdida de peso es muy eficaz para lograr aumentar el HDL, en proporción de 0,27 mg por cada kg de descenso del peso corporal. Se propone para pacientes obesos un descenso de, al menos, 450 grs por semana con el objetivo de obtener un índice de masa menor a 25 kg/m².

El consumo moderado de alcohol, menor a 30 gramos por día en el varón y 20 grs día en la mujer aumenta el C-HDL alrededor de 4 mg/dl.

Se recomienda una dieta rica en grasa poliinsaturadas, con contenido en omega 3, como ser aceite de oliva, canola y soja. Ingesta de frutas secas como nueces y avellanas. Además, se debe incrementar el consumo de pescado.

Los tratamientos farmacológicos que actúan sobre el C-HDL no han dado resultados significativos a nivel cardiovascular. Entre las drogas capaces de mejorar el C-HDL tenemos el ácido nicotínico que produce aumento significativo en el C-HDL, elevando los valores 20 a 35% al mismo tiempo que reduce triglicéridos 40 a 50%.

Los fibratos logran elevar el C-HDL 10 a 25%, reduce modestamente el C-LDL 10 a 20% y reducen triglicéridos en forma significativa 40 a 50%. Las estatinas producen un aumento discreto del C-HDL entre 2 y 15% y caída más significativa del C-LDL.

Como conclusión, el C-HDL no sería un objetivo primario de tratamiento, excepto en casos de reducciones extremas menores a 20-25 mg/dl que podrían ser secundarias a alteraciones genéticas, sobre las cuales hay poca experiencia. En casos de cardiopatía isquémica el objetivo primario es el C-LDL. Cuando hay elevación de triglicéridos el objetivo secundario pasa a ser el colesterol no HDL.

Enfermedad cerebrovascular

El accidente cerebrovascular es la quinta causa de muerte en Estados Unidos y puede llegar ser la segunda o tercera en el mundo occidental. Hasta un cuarto de las personas pueden llegar a padecer un ACV a lo largo de sus vidas.

La incidencia del accidente cerebrovascular (ACV) es de alrededor de 1 a 2 casos por 1.000. Aumenta con la edad llegando a 10/1.000 en los mayores de 75 años.

En el estudio SPARCL se evaluó un tratamiento hipolipemiente intensivo con altas dosis de atorvastatina comparado con placebo en pacientes con ACV previo. Se redujo el tiempo al primer desarrollo de un nuevo ACV 16% (RR 0,84 IC de 0,71 a 0,99), pero se detectó aumento del riesgo de ACV hemorrágico de un 66% (RR 1,66, con un intervalo de confianza de 1,08 a 2,55) y abandonaron tratamiento por efectos adversos 17% de los pacientes del grupo atorvastatina.

En un metaanálisis que abarcó 121.000 pacientes con ACV se demostró que las estatinas reducen el riesgo de un nuevo ACV en forma significativa un 16% (RR 0,84 IC 0,79 a 0,91) y la mortalidad global un 12% (0,88 IC 0,83 a 0,93).

Es recomendable indicar estatinas a todos los pacientes con ACV isquémico en dosis altas con criterio de prevención secundaria.

Anciano

La prevalencia de hipercolesterolemia en los ancianos es mayor que en la gente joven. Valores elevados de colesterol, mayores a 240 mg /dl se pueden detectar en 25% de los varones y 40 % de las mujeres mayores de 65 años. Además, 75% de las personas mayores de 65 años tiene signos de aterosclerosis subclínica.

Los valores elevados de colesterol no se asocian de la misma manera que en el joven a incremento de la mortalidad cardiovascular. En estudios de cohorte, de hecho, los mayores niveles de colesterol se asociaron a menor mortalidad cardiovascular.

Los pacientes ancianos están subrepresentados en la mayor parte de los estudios. Por esta razón las evidencias en este grupo de pacientes son más limitadas. En el estudio PROSPER no se demostraron beneficios en pacientes mayores de 70 años sin enfermedad cardiovascular previa, aunque sí los hubo en prevención secundaria.

Si adoptáramos el modelo sugerido por las guías norteamericanas, los pacientes mayores de 75 años suelen tener un riesgo mayor a 7,5% en la mayoría de los casos, solo por su edad. En los ancianos es más frecuente que desarrollen efectos adversos, tales como mialgias, fatiga, y hasta se ha descrito deterioro cognitivo.

Hay condiciones propias de la edad que deben formar parte de la decisión. Entre ellas la fragilidad en el anciano. Además, son más susceptibles a desarrollar efectos adversos.

La primera elección en los ancianos es el tratamiento no farmacológico. Sería prudente no indicar tratamiento farmacológico a pacientes con limitada expectativa de vida o enfermedades asociadas, como cáncer o demencia.

La presencia de ATC subclínica se observa con frecuencia en pacientes ancianos y es un marcador de riesgo que podría inclinar hacia la elección de una terapia farmacológica.

Las recomendaciones de la USPTF es que no hay evidencias en pacientes mayores de 75 años para iniciar tratamiento con estatinas y, de hecho, no lo recomiendan en forma rutinaria en prevención primaria.

Diferente es la situación en ancianos con enfermedad cardiovascular previa, donde no se imponen límites de edad para la indicación de tratamiento farmacológico, aconsejándose en todo caso más prudencia con las dosis.

Insuficiencia renal

Los pacientes con IRC tienen un riesgo cardiovascular mayor que se asimila a los pacientes de prevención secundaria. Suelen tener un estado oxidativo que incrementa el stress endotelial.

Tienen niveles elevado de apo B, reducción de apo A y aumento del Lpa, todos factores claramente aterogénicos.

El riesgo cardiovascular se incrementa a partir del estadio III. Se calcula que la mortalidad cardiovascular es 60% mayor para los pacientes con FG menor a 60 ml/minuto.

Los valores de C-LDL tiene menos valor predictivo en los pacientes renales crónicos, pues se ven afectados por factores nutricionales y el riesgo cardiovascular permanece elevado, independientemente de sus niveles sanguíneos.

Se deben recomendar estatinas en los pacientes con IRC. Reducen mortalidad total 19%, la mortalidad cardiovascular 22% y la tasa de nuevos eventos 24%.

Otra opción es la combinación simvastatina 20 mg + ezetimibe, que en pacientes con IRC demostró reducción de eventos sin reducción en la mortalidad.

Hiperlipidemia en la mujer

Las mujeres tienen un aumento del riesgo cardiovascular significativo luego de la menopausia alrededor de 3 veces. La prevalencia de hipercolesterolemia aumenta con la edad, desde 29% entre mujeres de 20 a 34 años, hasta 84,5% entre 60 a 74 años. Se suman, a veces, otros factores de riesgo como el tabaquismo, al punto que más del 50% de los casos de cardiopatía isquémica en mujeres tienen que ver con esta situación.

Los beneficios de un tratamiento hipolipemiante son evidentes en las mujeres con enfermedad cardiovascular establecida, pero parecen ser menos claros en prevención primaria. Las guías norteamericanas recomiendan estatinas en mujeres en prevención secundaria, y en casos de prevención primaria entre 40 a 75 años con riesgo elevado.

Bibliografía

- Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD003177.
- ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillese H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S125-S150.

- Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2969-89.
- Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):21-7.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380: 11–22
- Bloomfield A Gemfibrosil for secondary prevention of Coronary Heart Disease *N Engl. J Med* 1999; 341:410.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Jun 30;338:b2376.
- Brunzell J Hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2007; 357: 1009.
- Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):129-142.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
- Chen T Chronic kidney disease *JAMA* 2019; 322:1294
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J, Manson JE, Qiao Y, Liu S, Merriam PA, Rahilly-Tierny C, Thomas F, Berger JS, Ockene JK, Curb JD, Ma Y. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23;172(2):144-52.
- De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2439-50.
- Downs J. primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol level *JAMA* 1998; 279:1615-22.31.
- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010 Jan 16;375(9710):181-3.
- Esposito K. Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome *JAMA* 2004;292:22-29

- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
- 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 May 16;285(19):2486-97.
- FIELD study investigators. Effects of long term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–61.
- Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, Garg J, Virmani D, Sharma T, Stefanini G, Kostis JB, Mukherjee D, Sikorskaya E. Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. *Am J Med*. 2017 Feb;130(2):173-187.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788.
- Gobierno Argentina. Estadísticas de mortalidad, Argentina. Actualizado 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
- Hulten E, Jackson J et al. The Effect of early intensive Statin therapy on acute coronary syndromes *Arch. Int. Med*. 2006;166:1814-21.
- Leitzman M Physical recommendations and decreased mortality *Arch. Int. Med*. 2007; 167: 2453.
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jul 17;320(3):281-297.
- Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374(7):664-9.
- Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):390-9.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Ridker PM, Ray KK, Katona BG, Himmelmann A, Loss LE, Rensfeldt M, Lundström T, Agrawal R, Menon V, Wolski K, Nissen SE. Effect of

- High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2268-2280.
- Niessen S Effect of Intensive compared with moderate Lipid Lowering therapy on Coronary Atherosclerosis *JAMA* 2004;291:1071.
- Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263–75.
- Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *JAMA*. 2015 Apr 14;313(14):1451-62.
- Ray KK, Corral P, Morales E, Nicholls SJ. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options. *Lancet*. 2019 Aug 24;394(10199):697-708.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
- Ryan A Managing dyslipidaemia for the primary prevention of cardiovascular disease *BMJ* 2018;360:k946.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
- Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, et al. Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPALipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 135–40.
- Shepherd J Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease PROSPER *Lancet* 2002;360:1623 .
- Shepherd J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin *N. Engl. J. Med*. 1995; 333: 1301-1309
- Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las Dislipemias en adultos 2016.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD004816.

The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med 2014;371:203-212

US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FAR, Gillman MW, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, LeFevre ML, Mangione CM, Phillips WR, Owens DK, Phipps MG, Pignone MP. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016 Nov 15;316(19):1997-2007.

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med.

Zylbersztejn H, Giorgi M. Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular. Cálculo del riesgo. Consenso de Prevención Cardiovascular. Rev Argent Cardiol 2012; 80 (Supl.2):10-21.