

Situación de la dislipemia en España

Guías de práctica clínica de manejo de la dislipemia en diabéticos y otros grupos de riesgo

Marta Fanlo Maresma^a y Xavier Pintó Sala^{a,b,*}^aUnidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^bCentro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CiberOBN), ISCIII, España**Palabras clave:**Dislipemia
Diabetes mellitus
Estatinas
Insuficiencia renal crónica
Enfermedades autoinmunes**RESUMEN**

En la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, las dislipemias genéticas o las enfermedades autoinmunes se produce una aterosclerosis prematura y una progresión acelerada de esta enfermedad. Por ello, se consideran situaciones de alto riesgo cardiovascular en las que se necesita adoptar estrategias de prevención que incluyan unos objetivos más estrictos. En todas ellas existen alteraciones cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas plasmáticas que pueden corregirse parcialmente modificando el estilo de vida y adoptando hábitos saludables, si bien en general va a ser necesario recurrir a medidas farmacológicas. Las estatinas son fármacos eficaces para disminuir el colesterol y, en menor proporción, los triglicéridos. Además, aumentan moderadamente el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y disminuyen la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que se los considera medicamentos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia aterogénica. El control de los demás factores de riesgo cardiovascular ha de ser sistemático.

Clinical Practice Guidelines for the Management of Dyslipidemia in Diabetics and Other Risk Groups**ABSTRACT**

Diabetes mellitus, kidney failure, genetically inherited dyslipidemia and autoimmune disease are all associated with premature atherosclerosis and accelerated progression of the disease. Therefore, these conditions all engender a high cardiovascular risk, which should be treated using preventive strategies with clearly defined objectives. These conditions are characterized by qualitative and quantitative changes in plasma lipoprotein levels which can be partially corrected by lifestyle modification and the adoption of healthier habits, although generally it is necessary to resort to pharmacologic treatment. Statins are very effective for reducing levels of cholesterol and, to a lesser extent, triglycerides. Moreover, they induce a moderate increase in the high-density lipoprotein cholesterol level and reduce the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease. Consequently, they are considered the drugs of first choice in the treatment of atherogenic dyslipidemia. Control of other cardiovascular risk factors should be dealt with systematically.

Keywords:Dyslipidemia
Diabetes
Statins
Chronic kidney disease
Autoimmune disease**INTRODUCCIÓN**

La arteriosclerosis y sus consecuencias, principalmente la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular, son la principal causa de muerte en Occidente y una importante causa de discapacidad.

En Europa, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) sigue siendo la principal causa de muerte prematura en ambos sexos y su prevalencia va en aumento, en parte debido al envejecimiento poblacional. A pesar de ello, hay que destacar que al ajustar por edad, la tasa de fallecimientos por ECVA se ha reducido significativamente,

debido a los avances terapéuticos, pero aún más por el progreso en la detección y el control de algunos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), particularmente el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial¹.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), tres cuartas partes de las muertes por ECVA podrían evitarse con adecuadas modificaciones en el estilo de vida, no solo de los pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV), sino en el conjunto poblacional. En las últimas décadas ha aumentado la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus (DM), en gran medida debido a la alimentación inadecuada y al sedentarismo, y ambas entidades alcanzan proporciones epidémicas. En la tabla se sintetizan los objetivos terapéuticos en el tratamiento de la hipercolesterolemia en distintas situaciones clínicas y atendiendo al grado de riesgo vascular y los antecedentes de enfermedad cardiovascular ateromatosa, los cuales se describen en el presente artículo.

*Autor para correspondencia: Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat (X. Pintó Sala).

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica
 FRCV: factor de riesgo cardiovascular
 RCV: riesgo cardiovascular
 TG: triglicéridos

DISLIPEMIA DIABÉTICA

La DM se define por alteraciones en el metabolismo de la glucosa y una predisposición al daño tisular macrovascular y microvascular². La DM es en sí misma un FRCV de primer orden. La DM tipo 2 se suele asociar a obesidad y a factores propios del síndrome metabólico, hecho que multiplica el RCV. Los pacientes diabéticos tienen el doble de riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio o un ictus que la población general², y se postula que hasta un 80% de ellos fallecen de ECVA³.

En el paciente diabético, el control glucémico es fundamental para disminuir las complicaciones macrovasculares, y se ha establecido como un objetivo razonable lograr que la glucohemoglobina (HbA_{1c}) sea < 7%. Para los pacientes con diagnóstico reciente de DM y esperanza de vida larga sin antecedentes de ECVA, se recomienda alcanzar valores de HbA_{1c} < 6,5%, mientras que para diabéticos ancianos, pacientes con ECVA o que presentan determinadas comorbilidades, se consideran razonables unos objetivos de HbA_{1c} < 8%⁴.

La reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en los diabéticos disminuye el RCV de manera independiente del control glucémico.

La dislipemia de los pacientes con DM2, también conocida como dislipemia aterogénica, se caracteriza por la tríada constituida por la elevación de triglicéridos (TG), la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y un predominio de las partículas de cLDL pequeñas y densas con potencial aterogénico aumentado, pero a concentraciones que suelen ser normales o moderadamente elevadas⁵.

La resistencia periférica a la acción de la insulina, principal mecanismo etiopatogénico de la DM2, es la causa inmediata de dichas alteraciones. En circunstancias fisiológicas, la insulina inhibe la lipólisis en el tejido adiposo y activa la lipoproteinlipasa (LPL), que es la enzima que interviene en el aclaramiento plasmático de los TG de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones (QM).

La resistencia a la insulina en las primeras etapas y, posteriormente, el desarrollo de insulinopenia incrementan la lipólisis de los TG de los adipocitos; así, aumentan las concentraciones de ácidos grasos libres (AGL) en plasma que llegan al hígado. Estos son metabolizados para producir TG, que se excretan a la sangre mediante las VLDL. La hipertrigliceridemia diabética es consecuencia del aumento de la producción hepática de VLDL y la deficiente actividad de la LPL.

Las HDL también sufren modificaciones en su concentración plasmática y su composición, haciéndose más ricas en TG y más pobres en colesterol. La proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) intercambia TG desde las VLDL a las HDL y genera unas HDL anormalmente enriquecidas en TG. Cuando llegan al hígado, estas HDL son metabolizadas por la lipasa hepática que hidroliza sus TG y las transforma en unas partículas más pequeñas y densas, con reducida capacidad antioxidante, antiinflamatoria y antiaterogénica respecto a las HDL normales^{6,7}, que sufren un catabolismo acelerado. Estas HDL tienen mermada su capacidad para eliminar el colesterol de la pared arterial y transportarlo hacia el hígado, es decir, realizan un menor transporte inverso del colesterol.

De modo fisiológico, existen partículas de LDL de distintos tamaños y densidades, con predominio de las más grandes y menos densas (patrón A); conforme aumentan los TG, se incrementa la proporción de LDL pequeñas y densas (patrón B) con mayor potencial aterogénico. Estas LDL tienen menor afinidad por su receptor, con lo que permanecen más tiempo en la circulación sanguínea. Estas partículas se oxidan con mayor rapidez y se unen más fácilmente a los proteoglicanos de la íntima arterial, con el consiguiente incremento de su ritmo de entrada en las arterias, lo que genera un mayor daño ateroesclerótico. Por lo tanto, una determinada concentración de colesterol plasmático en el paciente diabético se asocia a mayor RCV del que correspondería a la población no diabética, puesto que las partículas de LDL en los pacientes diabéticos son más aterogénicas.

En la DM1 existe insulinopenia, pero sin resistencia a la insulina, por lo que, como consecuencia de lo explicado, el metabolismo lipídico se normaliza si hay un buen control glucémico.

Las alteraciones lipídicas aparecen en las situaciones de descompensación aguda y la hiperglucemia crónica. En estos periodos, la lipólisis del tejido adiposo es estimulada por la ausencia de insulina y la liberación de adrenalina y glucagón, lo cual origina un aumento de la producción de AGL para compensar la carencia de glucosa en los tejidos. Por un lado, se incrementa la producción de VLDL y, por otro, se inactiva la LPL por el déficit de insulina. El resultado es un incremento de los TG en sangre que, si supera el umbral de la hiperquilomicronemia, puede ser causa de pancreatitis. En relación con ello, en esta situación se han descrito bajas concentraciones de cHDL.

Tabla

Objetivos terapéuticos de la hipercolesterolemia en distintas situaciones clínicas y según el grado de riesgo vascular o los antecedentes de enfermedad cardiovascular ateromatosa

Diabetes mellitus	≥ 1 FRCV o ECVA: cNo-HDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) o cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y reducción del 50% de cNo-HDL o cLDL	Sin otros FRCV ni ECVA: cNo-HDL < 3,3 mmol/l (130 mg/dl) o cLDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl)	Tratamiento con estatinas para todos los pacientes diabéticos independientemente de cifras lipídicas y aun sin otros FRCV
Insuficiencia renal crónica	FG < 30 ml/min/1,73 m ² : cNo-HDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) o cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y reducción del 50% de cNo-HDL o cLDL	FG 30-59 ml/min/1,73 m ² : cNo-HDL < 3,3 mmol/l (130 mg/dl) o cLDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl)	FG > 60 ml/min/1,73 m ² : cálculo del riesgo según tablas SCORE
Dislipemias genéticas	ECVA: cNo-HDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) o cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y reducción del 50% de cNo-HDL o cLDL	Sin ECVA: cNo-HDL < 3,3 mmol/l (130 mg/dl) o cLDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl)	
Enfermedades autoinmunes	ECVA: cNo-HDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) o cLDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) y reducción del 50% de cNo-HDL o cLDL	Sin ECVA: cNo-HDL < 3,3 mmol/l (130 mg/dl) o cLDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl)	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cNo-HDL: colesterol unido a lipoproteínas no de alta densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular.

Es recomendable realizar una primera determinación del perfil lipídico tras 8 h de ayuno para objetivar el colesterol total, el cLDL, el cHDL y los TG en el momento del diagnóstico de DM; posteriormente, con frecuencia anual/bianual o cada 3-6 meses si hemos iniciado un tratamiento hipolipemiante.

El cLDL se puede medir de manera directa, pero habitualmente se calcula utilizando la ecuación de Friedewald. No obstante, este cálculo solo es válido si las concentraciones de TG son $< 4,5$ mmol/l o 400 mg/dl, ya que a partir de TG > 200 mg/dl se produce una pérdida progresiva de la precisión de la ecuación que da lugar a subestimación del valor de cLDL.

El colesterol no unido a HDL (cNo-HDL) se calcula restando el cHDL al colesterol total, e indica el conjunto del colesterol transportado por las lipoproteínas con apolipoproteína B, que son las lipoproteínas con potencial aterogénico, es decir las LDL, IDL y VLDL. Por ello, se considera que el cNo-HDL es mejor predictor de RCV en dichos pacientes con TG elevados⁸⁻¹⁰. Los objetivos del cNo-HDL son los que corresponden a sumar 0,8 mmol (30 mg/dl) a los valores objetivo de cLDL.

Según las recientes recomendaciones de la guía europea, todas las personas diabéticas, tanto con DM1 como con DM2, aun sin FRCV ni lesión de órgano diana —es decir, sin ECVA establecida (prevención primaria)—, deben ser consideradas pacientes de alto RCV, y se marcan para ellos unos objetivos de cNo-HDL $< 3,3$ mmol/l (130 mg/dl), lo que corresponde a unos valores de cLDL $< 2,5$ mmol/l (100 mg/dl).

Los pacientes diabéticos con uno o más FRCV o evidencia de ECVA establecida (incluida lesión de órgano diana; p. ej., microalbuminuria $> 30/300$ mg/24 h) se consideran de muy alto RCV, y los límites recomendados de cNo-HDL son $< 2,5$ mmol/l (100 mg/dl) o cLDL $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl). Si no se puede alcanzar dichos valores, se considera adecuada una reducción $\geq 50\%$ del cNo-HDL o el cLDL¹.

En la guía de AHA/ACC de 2013, se propone el control de la dislipemia atendiendo a los porcentajes de reducción del cLDL, en lugar de fijar un objetivo final. En ellas, las estatinas se clasifican en una categoría de moderada intensidad, disminuyendo el cLDL un 30-50%, y otra de alta intensidad, con reducciones incluso $\geq 50\%$, incluidas solamente la atorvastatina 40-80 mg/día y la rosuvastatina 20-40 mg/día. En la guía de AHA/ACC son subsidiarios de tratamiento con estatinas de alta intensidad los pacientes con ECVA establecida (prevención secundaria), considerando ECVA el síndrome coronario agudo, el infarto de miocardio, la angina estable/inestable, la revascularización arterial, el ictus, el accidente isquémico transitorio y la enfermedad arterial periférica. A los pacientes diabéticos de 40-75 años con cLDL entre 1,7 y 4,9 mmol/l (70-189 mg/dl) sin ECVA (prevención primaria) se los considera candidatos a recibir tratamiento con estatinas de moderada intensidad¹¹.

Por último, la *American Diabetes Association* (ADA) justifica el tratamiento con estatinas en todos los grupos anteriormente citados independientemente de las cifras de cNo-HDL o cLDL basales⁴.

En resumen, los pacientes diabéticos presentan un elevado RCV, por lo que se debe controlar el cNo-HDL o el cLDL de manera más estricta que en la población general, lo que supone la administración de estatinas incluso con concentraciones lipídicas consideradas «normales» para la población general no diabética. La demostración de daño orgánico o lesión de órgano diana pone de manifiesto una situación de muy alto RCV en la que los esfuerzos han de dirigirse no solo al control lipídico y la consecución de objetivos, sino a la reducción de al menos un 50% del cNo-HDL o el cLDL usando estatinas de alta potencia.

La ADA y las sociedades europeas han establecido que, en la población de alto RCV, las concentraciones adecuadas de cHDL sean $\geq 1,1$ mmol/l (40 mg/dl) para los varones y $\geq 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) para las mujeres, y las concentraciones de TG, $< 1,7$ mmol/l (150 mg/dl). Para los pacientes diabéticos que tras ser tratados con una estatina y alcanzar los objetivos de cLDL o cNo-HDL presentan unas concentraciones de cHDL o TG fuera de los mencionados valores, es razonable conside-

rar la asociación de un segundo fármaco, en particular el fenofibrato, ya que es el más eficaz para disminuir los TG; además reduce la proporción de partículas de LDL pequeñas y densas y aumenta moderadamente el cHDL. En este sentido, la *European Medicines Agency* ha formulado unas recomendaciones en las que se considera razonable el uso de fenofibrato, además de medidas no farmacológicas para el tratamiento de la dislipemia mixta, para los pacientes de alto RCV que, una vez tratados con estatinas, mantengan unas concentraciones de cHDL y TG fuera de los valores de referencia^{12,13}.

El fenofibrato para la dislipemia aterogénica, tanto en monoterapia como combinado con estatinas, ha mostrado un efecto favorable contra la macroangiopatía y la microangiopatía diabética, con un escaso perfil de efectos secundarios y una tolerabilidad adecuada¹⁴. En la población diabética con hipertrigliceridemia o déficit de cHDL, el fenofibrato ha disminuido la incidencia de ECVA, en particular la enfermedad coronaria no mortal, y ha mostrado un efecto favorable contra la microangiopatía, tanto con respecto a retinopatía como a nefropatía y enfermedad vascular periférica¹⁵.

Los pacientes con síndrome metabólico también son, en la mayoría de los casos, pacientes de alto RCV. En ellos concurren habitualmente obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y alteraciones del metabolismo de los TG y las HDL, variaciones físico-químicas y funcionales de las lipoproteínas y un estado proinflamatorio y protrombótico¹⁶. En un metanálisis de los principales estudios realizados sobre la relación entre el RCV y el síndrome metabólico, se observó que este incrementaba más de 2 veces el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (riesgo relativo [RR] = 2,35; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,02-2,73)¹⁷. En este sentido, en la última guía europea de prevención cardiovascular¹ se recomienda que los pacientes con obesidad, hipertrigliceridemia o déficit de cHDL sean valorados como de mayor riesgo que el obtenido con las tablas SCORE. En un documento previo de las sociedades británicas elaborado como consenso de expertos, se advertía que la presencia de obesidad incrementa un 30% el RCV calculado con las tablas, y la glucosa basal alterada, un 50%¹⁸.

INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal crónica (IRC) ha sido ampliamente reconocida como entidad proaterogénica debido a los mecanismos de daño endotelial intrínsecos y a los FRCV que habitualmente la acompañan¹⁴. La microalbuminuria $> 30-300$ mg/24 h, considerada lesión de órgano diana en pacientes diabéticos, y la disminución del filtrado glomerular (FG) incrementan el RCV de modo proporcional a su gravedad, y llegan a suponer para los pacientes con FG < 15 ml/min/1,73 m² o en diálisis un riesgo 10 veces mayor que para la población general. De manera práctica, podemos subdividir a los pacientes con IRC en tres grupos de estratificación de riesgo:

- Muy alto RCV: IRC grave con FG < 30 ml/min/1,73 m² (estadio IV en adelante). Son pacientes en quienes la restricción ha de ser mayor para llegar a un cNo-HDL $< 2,5$ mmol/l (100 mg/dl) o cLDL $< 1,8$ mmol/l o 70 mg/dl, o una reducción $\geq 50\%$ si no se llega a objetivo.
- Alto RCV: IRC moderada con FG 30-59 ml/min/1,73 m² (estadio III) y sin ECVA establecida. Se plantean objetivos de cNo-HDL $< 3,3$ mmol/l (130 mg/dl) o cLDL $< 2,5$ mmol/l (100 mg/dl).
- Riesgo habitual: IRC leve con FG > 60 ml/min/1,73 m². Estos pacientes han de ser evaluados según su riesgo SCORE, del mismo modo que la población general.

El tratamiento con estatinas podría reducir hasta en un 23% los episodios cardiovasculares mayores sin un incremento significativo de los eventos adversos¹⁴. La seguridad y la eficacia de las estatinas en prevención cardiovascular para los pacientes con IRC moderada (grado III o superior) están bien demostradas en ensayos clínicos, especialmente en diabéticos con IRC¹⁹. La guía europea de dislipe-

mia²⁰ recomienda que en la IRC se utilicen estatinas de escasa eliminación renal, como atorvastatina (< 5%), fluvastatina (6%) o rosuvastatina (10%), la monitorización frecuente y el ajuste de dosis según el FG²¹.

Por otro lado, la información sobre el beneficio clínico y la seguridad de los fibratos para la población con IRC es escasa. Disponemos de datos de análisis agrupados sobre la eficacia y la seguridad del uso de estos fármacos en la IRC grado III, tanto en control de la dislipemia como en prevención de la ECVA y evolución de la función renal. En una revisión sistemática de 10 estudios con casi 17.000 sujetos²², se observó que en los pacientes con IRC ligera o moderada, los fibratos mejoraron el perfil lipídico, es decir, disminuyeron los TG (-0,56 mmol/l; $p = 0,03$), aumentaron el cHDL (0,06 mmol/l; $p = 0,001$) y redujeron el colesterol total (-0,32 mmol/l; $p = 0,05$), pero no el cLDL (-0,01 mmol/l; $p = 0,83$). Los fibratos aumentaron la creatinina sérica (33 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$) y disminuyeron el FG estimado (-2,67 ml/min/1,73 m²; $p = 0,01$), pero no se detectó un incremento del riesgo de insuficiencia renal terminal (RR = 0,85; IC95%, 0,49-1,49; $p = 0,575$). El aumento de creatinina inducido por los fibratos es reversible al interrumpir el tratamiento, según se ha observado en los estudios Field²³ y ACCORD²⁴, donde también se constata una disminución de la proteinuria y, por lo tanto, del RCV.

En la última guía de AHA/ACC¹¹ se recomienda que, para los pacientes con FG 30-59 ml/min/1,73 m², no se supere la dosis de fenofibrato de 54 mg/día, y en la guía Kdigo²⁵ se desaconseja su utilización. Paralelamente, la guía europea de dislipemia desaconseja el uso de fenofibrato en pacientes con FG < 50 ml/min/1,73 m² y se acepta el uso de gemfibrozilo para pacientes con FG inferiores por su menor eliminación renal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el uso concomitante de gemfibrozilo y estatinas está contraindicado debido a las interacciones.

Según lo expuesto, puede afirmarse que actualmente no existen recomendaciones uniformes y consensuadas sobre el uso de fibratos en la IRC, aunque sí es común la advertencia para los pacientes con IRC grave y FG < 30 ml/min/1,73 m², para los que se acepta que se debe evitar los fibratos. En este escenario, una alternativa a esta combinación sería la asociación de estatinas con ácido nicotínico (AN) o con ácidos grasos omega-3 (AGO3). No obstante, el AN se puede prescribir solamente mediante fórmula magistral y es de difícil utilización por sus efectos secundarios, y los AGO3, que tienen un escaso perfil de efectos secundarios y son seguros en el paciente con IRC, tienen un uso restringido a los pacientes con hipertrigliceridemia grave debido a su elevado coste.

DISLIPEMIAS GENÉTICAS

Las alteraciones primarias en el metabolismo de los lípidos, como la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, la hipertrigliceridemia familiar o la disbetalipoproteinemia, conllevan por sí solas un elevado riesgo de ECVA, aun en ausencia de otros FRCV. Es fundamental la pronta identificación de estos pacientes mediante la anamnesis detallada de la historia familiar, el examen físico y los estudios de laboratorio²⁶. La intervención farmacológica en prevención primaria ha de ser precoz, independientemente de que concurran o no otros FRCV, puesto que son pacientes de alto RCV. Así, en la última guía de prevención cardiovascular europea¹, las dislipemias familiares, incluidas las que cursan con un patrón de dislipemia mixta debido a un incremento de las VLDL y LDL, como la hiperlipemia familiar combinada, y las dislipemias genéticas que se deben a aumento de las IDL de alto potencial aterogénico, como la disbetalipoproteinemia, se consideran situaciones de alto RCV. En ellas, además de lograr un control óptimo del cLDL y el cNo-HDL con una estatina en monoterapia o combinada con otro fármaco, es necesario considerar el control integral de la dislipemia⁵ incluyendo la disminución de la concentración de lipoproteínas ricas en colesterol (principalmente LDL e IDL) y TG (principalmente VLDL e IDL) y el

aumento de la concentración de lipoproteínas antiaterogénicas (HDL)²⁷. Para lograrlo puede ser necesaria una terapia hipolipemiente combinada con una estatina y ezetimiba o resina en las hipercolesterolemias graves, o una estatina y un fibrato o AGO3 en el caso de las hiperlipemias mixtas. En general, se acepta que en las hiperlipemias genéticas de alto RCV el objetivo terapéutico de cNo-HDL sea < 3,3 mmol/l (130 mg/dl) o cLDL < 2,5 mmol/l (100 mg/dl). En un futuro cercano estarán disponibles los nuevos fármacos inhibidores de la proteína PCSK9, cuya administración a los pacientes que están en tratamiento con estatinas asocia descensos de cLDL y cNo-HDL > 50% y la consecución de los objetivos terapéuticos en casi la totalidad de los pacientes²⁷.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Los estudios epidemiológicos han evidenciado que los pacientes con enfermedades autoinmunes —como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide, la psoriasis o el síndrome antifosfolípido— presentan más RCV que la población general. Clínicamente, se inicia en forma de enfermedad coronaria o cerebrovascular precoz y su origen se relaciona con la presencia de aterosclerosis acelerada. Los FRCV «clásicos» se asocian a otros FRCV menos convencionales como la homocisteína o los anticuerpos antifosfolípido que, además de causar la agresión autoinmune, generan una situación de inflamación crónica que produce disfunción endotelial y una tendencia a la trombosis. Este hecho es atribuible tanto a factores dependientes de la propia enfermedad como probablemente a factores dependientes del tratamiento recibido. El riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio de los pacientes con LES es hasta 50 veces mayor que para un paciente de la misma edad sin LES^{28,29}.

A pesar de ello, se subestima a estos pacientes en algunas recomendaciones de prevención cardiovascular. Varios estudios han demostrado que la administración de estatinas a estos pacientes se relaciona con una reducción de biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos³⁰. Pese a que son necesarios más estudios, cabe pensar que los pacientes con enfermedades autoinmunes están en alto RCV y el control lipídico y el tratamiento con estatinas tendrían que ser valorados de modo sistemático¹ con los mismos objetivos que para los grupos previos, alto RCV (prevención primaria) y objetivo de cLDL < 2,5 mmol/l o 100 mg/dl, y muy alto RCV en pacientes con ECVA y objetivo de cLDL < 1,8 mmol/l o 70 mg/dl o una reducción $\geq 50\%$ si no se llega a objetivo.

MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

La modificación de hábitos de vida debe ser coadyuvante, nunca sustituida por el tratamiento farmacológico, y en los pacientes de alto RCV ha de ser simultánea. La adquisición de hábitos de vida saludables supone un beneficio tanto para los pacientes con alto RCV como para el resto de la población; por lo tanto, es aplicable a todas las edades desde la infancia.

Se ha de desaconsejar rotundamente el consumo de tabaco y remitir al paciente a una unidad especializada en deshabituación si lo precisa.

Es recomendable el control de peso con una pérdida ponderal de al menos un 10% del peso corporal si el índice de masa corporal es > 25 mediante dieta hipocalórica y ejercicio físico; asimismo es aconsejable la valoración de cirugía bariátrica en circunstancias de obesidad mórbida con dificultades para la reducción de peso⁴.

Hemos de potenciar los cambios dietéticos y la adopción de hábitos saludables como la dieta mediterránea^{31,32}. Se recomienda usar aceite de oliva³³ y cereales integrales, el consumo diario de cinco porciones de fruta y verdura y el consumo de pescado al menos dos veces a la semana, una de ellas de pescado azul. El consumo moderado de alcohol, fundamentalmente vino tinto o cerveza (máximo 1 UBE/día para mujeres y 2 UBE/día para varones)³⁴ puede permitirse, aunque

no se aconseja. Dos situaciones excepcionales: las gestantes, a las que se aconseja evitar el consumo de alcohol y pescados azules de gran tamaño por su contenido en mercurio, y los pacientes con hipertriglicéridemia, a los que se desaconseja el alcohol.

El sedentarismo se ha asociado a un incremento del RCV. El ejercicio físico previene la obesidad, reduce los TG, eleva el cHDL y disminuye la hipertensión arterial. Es recomendable la práctica de actividad física de carácter moderado al menos 30 min/día o 150 min/semana² repartidos en 5 días o a días alternos de ejercicios cardiovasculares aeróbicos como nadar, montar en bicicleta o caminar a paso rápido. A los pacientes isquémicos o de alto RCV se les podría realizar una prueba de detección de isquemia antes de iniciar la actividad física reglada. Evidentemente, siempre hemos de favorecer la práctica de deportes acordes con la edad, la capacidad y los gustos del paciente.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Ya que el principal objetivo terapéutico en el tratamiento de las dislipemias es el cLDL (cuando hay un exceso de TG y no se puede calcular el cLDL) el cNo-HDL, el tratamiento con estatinas ha de ser el primer escalón terapéutico. En la figura se describen las indicaciones y el grado de eficacia de los principales fármacos hipolipemiantes. Solo para pacientes con hipertriglicéridemia grave (es decir, > 11,2 mmol/l o 1.000 mg/dl) la utilización de un fibrato o dosis altas de AGO3 para disminuir la triglicéridemia será prioritaria para prevenir la pancreatitis aguda³⁵. Las estatinas pueden disminuir el cLDL en más de un 50%, aumentan el cHDL entre un 5 y un 15% y disminuyen los TG de modo muy variable, entre un 10 y un 40%, dependiendo de la magnitud de la hipertriglicéridemia³⁶. La ezetimiba, los fibratos, la niacina o las resinas de intercambio se mantienen en un segundo plano como alternativa para los pacientes con contraindicación para el tratamiento con estatinas, que no las toleren o tengan respuesta inadecuada. La ezetimiba a dosis de 10 mg/día, en monoterapia o asociada a estatinas, disminuye el cLDL alrededor de un 20-25% y los TG hasta un 13% y carece de efectos significativos en el cHDL. El AN a dosis de 1-2 g/día disminuye los TG más de un 30% y el cLDL un 10-20% y aumenta el cHDL un 20-30%. Los AGO3 a dosis de 2-4 g/día³¹ disminuyen los TG más de un 30%, y sus efectos en el cLDL y el cHDL son escasos. Los fitosteroles (1 bebida láctea/día) aportan un descenso adicional del cLDL de alrededor de un 8%.

Disminución de cLDL	Disminución de triglicéridos	Aumento de cHDL
Estatinas ↓ > 50% Ezetimiba ↓ 20-30% Resinas ↓ 10-30% Fibratos ↓ 5-20% Niacina ↓ 5-25% Fitosteroles ↓ 8%	Estatinas ↓ 10-40% Ezetimiba ↓ 13% Fibratos ↓ 20-50% Niacina ↓ 20-40% AGO3 ↓ 20-40%	Estatinas ↑ 5-15% Fibratos ↑ 5-20% Niacina ↑ 20-30%
COMBINACIONES Estatinas + ezetimiba/ fibratos/resinas/niacina/ esteroides vegetales Si intolerancia a estatinas: Ezetimiba + fibratos/ resinas/niacina/fitosteroles	COMBINACIONES Estatinas + fibratos Fibratos + niacina Fibratos + AGO3 Fibratos + ezetimiba	COMBINACIONES Estatinas + fibratos Fibratos + niacina

Figura. Indicaciones y grado de eficacia de los fármacos hipolipemiantes. AGO3: ácidos grasos omega-3; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Las combinaciones de fármacos dependerán del tipo de alteración lipídica que se quiera tratar, sabiendo que las estatinas son la pieza clave del tratamiento. Todavía no se ha demostrado de modo inequívoco que la terapia combinada añada beneficio en la reducción del RCV.

Las estatinas están formalmente contraindicadas en la gestación, y así debe informarse a las pacientes, advirtiéndolas de su suspensión meses antes de una concepción deseada o posible.

En todos los pacientes de alto RCV hemos de procurar mantener adecuadas concentraciones de cHDL y TG, ya que ambos son reconocidos factores independientes de RCV. Los objetivos de cHDL para los varones son > 1,1 mmol/l o 40 mg/dl y para las mujeres, > 1,3 mmol/l o 50 mg/dl, y los de TG, < 1,7 mmol/l o 150 mg/dl para ambos sexos. Las estatinas en monoterapia con frecuencia no logran normalizar por completo el RCV atribuido a la dislipemia aterogénica³. Si a pesar del tratamiento con estatinas las concentraciones de cHDL y TG se mantienen fuera de los objetivos ideales, estaría indicada la asociación de un fibrato, en particular el fenofibrato, para optimizar el perfil lipídico.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:585-667.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2007;30:162-72.
- Buse J. Statin treatment in diabetes mellitus. *Clin Diab.* 2003;21:168-71.
- Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S4-10.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345-61.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
- Haffner SM. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S68-71.
- Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis.* 2014;232:410-3.
- Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol.* 2012;110:1468-76.
- Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:316-22.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Retterstøl K, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2012;32:281-91.
- Farnier M, Retterstøl K, Steinmetz A, Császár A. Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidaemia and cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9:205-15.
- Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34:1807-17.
- Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1875-84.

16. Grupo CONVERGE. Diagnosis and treatment of patients with cardiometabolic risk. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:588-96.
17. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113-32.
18. British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005;91 Suppl 5:V1-52.
19. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3748-54.
20. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
21. Hu M, Tomlinson B. Current Perspectives on rosuvastatin. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:15-25.
22. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2061-71.
23. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280-90.
24. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, Buse J, Crouse JR, Elam M, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care*. 2012;35:1008-14.
25. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303-9.
26. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
27. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al; Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26.
28. Bruce IN. "Not only... but also": factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44:1492-502.
29. Ahmad Y, Shelmerdine J, Bodill H, Lunt M, Patnick MG, Teh LS, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology*. 2007;46:983-8.
30. Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, Ruiz-Limón P, et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antihypertensive antibody positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1176-80.
31. Millán J; Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Treatment of dyslipemia in patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:786-94.
32. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:1-10.
33. Guasch-Ferré M, Hu FB, Martínez-González MA, Fitó M, Bulló M, Estruch R, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med*. 2014;12:78.
34. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, López-Sabater MC, Covas MI, et al. PREDIMED Study Investigators. Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med*. 2014;13:12:77.
35. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2969-89.
36. Pintó X, Valdivielso P, Perez de Juan JM, Plana N, Garcia-Arias C, Fuentes FJ, et al. Spanish Registry of Hypertriglyceridemia (Spanish Society of Arteriosclerosis, SAS). Predictive factors of achieving therapeutic goals of hypertriglyceridemia. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:19-26.
37. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al.; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1870-82.