

Comisión de Dislipemias

Reseña fisiopatológica (1-8)

Las dislipemias consisten en alteraciones cualitativas o cuantitativas en las diversas familias de lipoproteínas plasmáticas. Cada familia participa en distintos pasos del transporte sanguíneo de lípidos y se caracteriza por su diferente contenido relativo de colesterol libre o esterificado, triglicéridos (TG) y fosfolípidos, y por su constitución proteica (de apolipoproteínas). Las dislipemias primarias son aquellas que se deben a errores genéticos que afectan a las apoproteínas, a las enzimas que intervienen en su metabolismo (lipoproteína lipasa [LPL], lipasa hepática [LH], lecitina colesterol aciltransferasa [LCAT]) o a los receptores celulares de las lipoproteínas circulantes. Las dislipemias secundarias se producen por alteraciones adquiridas en la función de alguno de estos componentes por efecto del tipo de alimentación, de fármacos o de patologías subyacentes. Estas etiologías perturban las distintas etapas del transporte lipídico.

Durante el periodo postprandial, el catabolismo de Q se realiza por la LPL unida a endotelios

vasculares y requiere ApoC-II que adquiere en la circulación proveniente de las HDL. La hiperquilomicronemia por déficit genético de LPL es muy rara, pero más rara aún es la que se debe a la falta congénita de ApoC-II. En estos disturbios, el riesgo principal es la presentación de pancreatitis aguda. Es más prevalente, en cambio, el descenso en la actividad de LPL por hipoinsulinemia o por resistencia insulínica, condiciones que se asocian con hipertrigliceridemias menos severas. Cuando la LPL degrada los Q, se producen partículas remanentes que han recibido ApoE de las HDL circulantes. Estos remanentes son reconocidos por receptores hepáticos específicos, con afinidad variable en función de la isoforma de apoE que presente el individuo (homocigotas o heterocigotas para apo E2, E3 o E4). En los homocigotas para apoE2 suele presentarse una severa acumulación de lipoproteínas remanentes (la disbetalipoproteinemia) ante situaciones clínicas asociadas a hiperproducción de VLDL (como obesidad y diabetes) o a una reducida actividad de los receptores hepáticos B:E que reconocen las IDL y LDL (hipotiroidismo).

Tabla I
Características más importantes de las familias e lipoproteínas

<i>Lipoproteína</i>	<i>Apoproteínas principales</i>	<i>Función</i>	<i>Origen</i>
Quilomicrón (Q)	B-48, C-II, C-III, E	transporte de TG exógenos	intestinal
Remanente de Q	B-48, E	transporte de col exógeno	intravascular
VLDL	B-100, C-II, C-III.E	transporte de TG endógeno	hepático
IDL	B-100, E	transporte de col endógeno	intravascular
LDL	B-100	transporte de col a los tejidos	intravascular
HDL	A-I, A-II, C-II, C-III. E	transporte de col desde los tejidos al hígado	intestinal. hepático intravascular

Apo B-48, Apo B-100 y ApoA-I son apoproteínas estructurales. Apo B-100 y Apo E son ligandos de los receptores de LDL e IDL. Apo E es ligando de los receptores de remanentes de Q y de IDL.

Las VLDL cumplen la función del quilomicrón durante el estado postabsortivo. La producción de VLDL depende de la tasa de secreción de su apolipoproteína estructural, la apoB 100, y del aporte al hepatocito de ácidos grasos, glucosa, colesterol exógeno o endógeno, y alcohol. La hiperproducción de apoB y VLDL constituyen una alteración común a varias formas de dislipemia primaria muy prevalentes y de características imbricadas tales como la hiperapoB, la

hiperlipidemia familiar combinada y el síndrome x metabólico, y a diferentes dislipemias secundarias como diabetes y alcoholismo.

Los triglicéridos de las VLDL son hidrolizados por la LPL (véase antes) formándose lipoproteínas intermedias (IDL), la mayoría de las cuales son eliminadas rápidamente por el hígado. Aumentos patológicos de IDL se observan en la disbetalipoproteinemia (ver antes) y aún más raramente en el déficit de actividad de LH primario o

secundario a hipotiroidismo. Normalmente, una fracción de las IDL sufre hidrólisis adicional de sus triglicéridos por la lipasa hepática, perdiendo en el proceso su contenido en apoE y generando las LDL. Estas partículas solo contienen apoB 100 y son por ello reconocidas por los receptores B:E del hígado con menor afinidad que las IDL, lo que prolonga su vida media plasmática; esto mismo se observa cuando disminuye el tenor estrogénico en la menopausia. Los trastornos genéticos (hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota) o funcionales (hipotiroidismo) del receptor B:E se caracterizan por severas elevaciones de la concentración sanguínea de LDL y enfermedad vascular precoz.

Las partículas de LDL son heterogéneas en tamaño y contenido lipídico. Se consideran LDL atípicas aquellas de menor tamaño (en general presentes en situaciones de hipertrigliceridemia), las glicosiladas (diabéticos) o las LDL enriquecidas en TG por déficit genético o adquirido de LH. Estas partículas tienen en común su baja afinidad por sus receptores fisiológicos y su mayor oxidabilidad y afinidad por proteoglicanos. Como consecuencia, se internalizan en monocitos-macrófagos en el subendotelio vascular, contribuyen a la generación de sustancias citotóxicas, y se convierten en factores importantes en el proceso aterogénico.

Las lipoproteínas HDL, responsables del transporte reverso del colesterol al hígado desde los tejidos periféricos para su eliminación, se forman al degradarse VLDL, por transferencia de fosfolípidos, col libre, apoC-II, apoC-III y apoE, a las HDL discoidales hepáticas nacientes, que adoptan así la forma de HDL esféricas. Ante un déficit en el catabolismo de las VLDL, el proceso de enriquecimiento del pool de HDL será menor y el c-HDL se encontrará disminuido. Además, en la remodelación de las HDL también influye la transferencia de lípidos (triglicéridos, ester de colesterol y fosfolípidos) entre las HDL y otras lipoproteínas circulantes. Por alguno o ambos mecanismos, la mayor parte de los pacientes hipertrigliceridémicos presentan concentraciones plasmáticas de c-HDL disminuidas, una condición epidemiológicamente ligada a un aumento del riesgo cardiovascular. En ocasiones menos frecuentes, la disminución de las HDL se debe a alteraciones genéticas de la apoA-I, su principal proteína estructural.

DIAGNOSTICO: (9-11)

a) Laboratorio

Como una primera aproximación al conocimiento del estado del metabolismo lipídico, el perfil plasmático básico debe comprender:

	<i>Valor deseable para población adulta en aparente estado de salud</i>
a) observación del aspecto del suero:	debe ser límpido
b) colesterol total	≤ 200 mg/dl
c) triglicéridos	≤ 170 mg/dl
d) colesterol de HDL	> 40 mg/dl
e) colesterol de LDL	≤ 130
f) índice de riesgo aterogénico: colesterol total/colesterol-HDL	< 4,5

(CLASE IA)

Se podrá reemplazar la medida directa del c-LDL por la fórmula de Friedewald (c-LDL = colesterol total – TG/5 – c-HDL) sólo para triglicéridos < 300 mg/dl y en ausencia de quilomicrones o IDL. (CLASE I C)

Este perfil lipídico debe ser realizado en todo individuo adulto con antecedentes de enfermedad ateroesclerótica, manifestaciones clínicas de dislipemia, presencia de otros factores de riesgo, antecedentes familiares de coronariopatía precoz, enfermedades que pueden cursar con alteraciones secundarias del perfil lipídico (ver Tabla 2). (CLASE IA)

Se recomienda que todo individuo mayor de 20 años sin otras manifestaciones de enfermedad ateroesclerótica controle su colesterol total t c-HDL cada 5 años. (CLASE I C)

El lipidograma electroforético se reserva para las muestras de sueros hipertrigliceridémicos con el objeto de diferenciar las hiperquilomiconemias del aumento de VLDL (preβ lipoproteínas) o el aumento de remanentes (disbetalipoproteinemias). (CLASE IC)

La medida de apoB plasmática es útil cuando no se encuentran valores elevados de col-LDL y hay elevación moderada de triglicéridos (200-400 mg/dl) y se sospecha un aumento de LDL pequeñas y densas. (CLASE I B)

Para realizar un estudio de lípidos se requiere extraer la muestra después de un ayuno de 12 a 14 hs, para asegurarse un estado post-absortivo. La determinación de colesterol total y c-HDL no requieren ayuno, pero dado que suelen acompañar la determinación de triglicéridos, se indica el mismo periodo de ayuno. (CLASE I B)

No se recomienda suspender drogas hipolipemiantes ni otros medicamentos que constituyan tratamientos prolongados o de por vida. La dieta

previa al estudio debe ser la usual, evitando la ingesta alcohólica por encima del promedio habitual para el individuo. (CLASE I C)

En caso de haber ocurrido alguna situación de estrés, como un infarto de miocardio o una intervención quirúrgica, el estudio lipídico deberá realizarse después de transcurridas por lo menos ocho semanas. Asimismo, si hubo modificaciones dietéticas o de peso corporal dentro de las 2-3 semanas previas a la extracción o hubo indicación

de algún tratamiento circunstancial con drogas que afectan el metabolismo lipídico (por ej. Corticoides) conviene diferir el estudio 3 semanas. (CLASE I B)

Dada la variabilidad biológica es importante realizar por lo menos dos determinaciones de lípidos con diferencia de una semana, antes de diagnosticar una dislipemia a un individuo. (CLASE I B)

Tabla II. Dislipemias Secundarias: su perfil lipídico más usual

VINCULADAS A ESTILO DE VIDA	TG	LDL-C	HDL-C
Consumo excesivo de alcohol	↑	↔	↔
Alimentación rica en grasas saturadas y colesterol	↔	↑	↔
Obesidad central (Síndrome X o polimetabólico)	↑	↔	↓
Tabaquismo	↔	↔	↓
VINCULADAS A ENFERMEDADES SUBYACENTES			
Diabetes tipo II	↑	↔	↓
Insuficiencia renal	↑	↔	↓
Síndrome nefrótico	↑	↑	↔
Colestasis	↔	↑	↔
Hipotiroidismo	↔	↑	↔
Anorexia nerviosa	↔	↑	↔
Disglobulinemias	↑	↑	↔
VINCULADAS AL USO DE FÁRMACOS			
Diuréticos tiazídicos	↑	↑	↔
Algunos beta bloqueantes	↑	↔	↓
Ciclosporina A	↑	↑	↓
Estrógenos	↑	↓	↑
Andrógenos (anabólicos)	↑	↑	↓
Progestágenos	↔	↑	↓
Corticoides	↑	↔	↔
Inhibidores de Proteasas del HIV	↑		

b) Manifestaciones Clínicas (12)

Las dislipoproteinemias raramente presentan signos clínicos característicos, y es frecuente diagnosticarlas cuando aparece alguna complicación: alteraciones por aterosclerosis o pancreatitis.

Entre los hallazgos que podríamos considerar típicos, los más frecuentes son los depósitos de lípidos en piel y tendones, llamados xantomias.

Teniendo en cuenta su evolución (tiempo de instalación e involución ante el tratamiento) pueden ser:

- Crónicos: tendinosos, xantelasmas, planos y subperiósticos
- Intermedios: tuberosos, tuberoeruptivos, striata palmaris
- Agudos: eruptivos

Los xantomias crónicos son característicos de la hipercolesterolemia familiar y su ocurrencia se relaciona fundamentalmente con la duración y la

severidad de la dislipemia. En los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota se presentan siempre en la primera década de la vida y en los heterocigotas más tardíamente (50% de los pacientes en la tercera década) o pueden faltar.

Los xantomas planos, xantelasmas e intermedios suelen presentarse en la hipercolesterolemia familiar (tanto homo como heterocigotas) y en la disbetalipoproteinemia, siendo característica de esta última la striata palmaris.

Los xantomas eruptivos y la lipemia retinalis se observan en las hipertrigliceridemias muy descompensadas, generalmente con niveles superiores a los 2000 mg/dl.

Enfoque del paciente dislipémico (13)

Un primer enfoque acabado debiera considerar la práctica de un relevamiento familiar del perfil lipídico, un interrogatorio exhaustivo sobre antecedentes familiares de DLP, factores de riesgo cardiovascular asociados o manifestaciones precoces de enfermedad aterosclerótica o muerte súbita, así como un examen físico dirigido a la detección de signos característicos o indicaciones de la existencia de afectación vascular (soplos carotídeos, abdominales o femorales, ausencia de pulsos, latidos abdominales, etc.).

Antes de considerar la posibilidad de una DLP familiar, adquiere enorme relevancia la detección o exclusión de una causa secundaria o de factores agravantes de una alteración genética subyacente. CLASE I.

La alimentación del paciente, en particular en cuanto a su consumo calórico, de grasas saturadas y colesterol deben ser investigadas, preferiblemente con el apoyo de un nutricionista entrenado, como también los hábitos y la actividad física. Una cuidadosa anamnesis y una completa semiología por sistemas permiten, en ocasiones no poco frecuentes, descubrir y tratar la causa primaria y controlar de esta manera la DLP secundaria. El subdiagnóstico es particularmente frecuente en alcoholismo, hipotiroidismo, diabetes, enfermedades renales y en las dislipemias iatrogénicas por fármacos como beta bloqueantes y diuréticos tiacídicos. En la tabla II se incluyen las causas más frecuentes de dislipemias secundarias y su perfil bioquímico más prevalente.

Resulta por lo tanto fundamental contar con valores de glucemia, creatinina y un examen completo de orina del paciente CLASE I B.

La presencia de hiperuricemia apoya el diagnóstico de ciertas dislipemias poligénicas y puede requerir tratamiento.

Es prudente realizar inicialmente un estudio hematológico y de parámetros hepáticos basales para excluir hepatopatía crónica y para poder adjudicar al tratamiento con fármacos hipolipemiantes, potenciales efectos adversos (TGO-TGP-CPK Total, recuento leucocitario) observados durante el seguimiento. CLASE I B

La TSH y la T4 se determinan en las disbetalipoproteinemias (enfermedad de la beta ancha o DLP tipo III), en pacientes sin historia familiar clara de dislipemia, en sujetos con historia personal previa o familiar de tiroideopatía y en aquellos con síntomas o signos clínicos de hipotiroidismo. CLASE I B.

Estudios para excluir aumento de cortisol o disglobulinemias deberán ser solicitados solamente si existiera clínica compatible. CLASE I C

CLASIFICACION:

La fenotipificación (Tipo I a V de Friederickson), utilizada durante años para la clasificación de las dislipemias, reviste hoy en día solo un carácter orientativo. Disturbios metabólicos con idéntico perfil plasmático básico pero variada patogenia suelen tener una diferente significación clínica y requerir conductas médicas específicas.

En forma práctica las dislipemias, tanto primarias como secundarias, pueden ser clasificadas teniendo en cuenta el lípido preponderante en:

hipercolesterolemias (aumento de colesterol)
hipertrigliceridemias (aumento de triglicéridos)
dislipemia mixtas (aumento de triglicéridos y colesterol)

Entre las hipercolesterolemias primarias más frecuentes encontramos: aumento de c-LDL familiar o poligénico; en las **hipertrigliceridemias** primarias: aumento de quilomicrones o de VLDL y en las **dislipemia mixtas** primarias: la hiperlipemia combinada con aumento de VLDL y LDL y la disbetalipoproteinemia con aumento de remanentes de quilomicrón y de IDL. En todos los casos puede existir disminución de HDL. En pocos pacientes se encuentra disminución de HDL como única alteración (hipoalfalipoproteinemia pura).

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS (11,14,15)

El **objetivo** del tratamiento de las dislipemias es: normalizar la alteración lipídica presente para reducir el riesgo aterogénico al que está expuesto el

paciente (\downarrow LDL, \uparrow HDL, \downarrow VLDL). Los **recursos** principales para alcanzar esos objetivos son la dieta (plan de alimentación) y otras modificaciones del estilo de vida, y los fármacos hipolipemiantes.

Plan de alimentación: Se recomienda un valor calórico total (VCT) que permita alcanzar y mantener un peso corporal saludable, provisto por 30% de grasas totales, 10% a 20% de proteínas y 50 a 60% de carbohidratos. En la etapa I del plan de alimentación, se limitan las grasas saturadas a < 10% del VCT y el colesterol (sólo existe en los alimentos de origen animal) a < 300 mg/día; en tanto que en la etapa II esos valores se reducen a < 7% y a < 200 mg/día, respectivamente. La reducción del porcentaje del VCT provisto por las grasas saturadas (grasas de origen animal) es compensada por un aumento de las grasas monoinsaturadas (ácido oleico; ej: aceite de oliva) que aportan entonces 10% a 15% del VCT, manteniéndose las grasas poliinsaturadas en \pm 10% del VCT. **CLASE I A.**

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) pueden ser omega (ω)-6 (ácido araquidónico y su precursor dietario, el ácido linoleico) y omega-3 (ácidos eicosapentaenoico y docosahexanoico) que se encuentran en aceites de semillas vegetales; y en vegetales de hoja, aceites de pescado, pescado, y fitoplancton respectivamente. La relación entre PUFA ω -6 y ω -3 no debe ser mayor que 10/1.

CLASE I C. En la práctica, este plan de alimentación requiere limitar la ingestión de grasas saturadas - en general son de origen animal- y de colesterol, y aumentar el consumo de carbohidratos complejos y de fibra vegetal soluble (pectinas), para lo cual es necesario modificar o reducir el consumo de alimentos de origen animal (lácteos, yema de huevo, carnes de todo tipo) y aumentar el consumo de alimentos de origen vegetal (legumbres, cereales, hortalizas y frutas). Este plan de alimentación contribuye al descenso del peso - que reduce los triglicéridos y aumenta la HDL- y también puede facilitar un descenso moderado (10%-15%) de la LDL.

Otras modificaciones del estilo de vida: tienen particular importancia dejar de fumar y aumentar la actividad física. Ambas modificaciones contribuyen al aumento de la HDL, en tanto que el aumento de la actividad física, además, contribuye al mantenimiento del peso corporal, activa la lipasa lipoproteica, disminuye la insulino-resistencia y mejora la utilización periférica de glucosa.

Tratamiento farmacológico: (16-18)

Las drogas hipolipemiantes destinadas a corregir un factor de riesgo permanente (hiper-

colesterolemia) deberán utilizarse por largos períodos de tiempo, usualmente de por vida, por lo que debe monitorizarse periódicamente su eficacia y su tolerancia.

Clasificación de las drogas hipolipemiantes en función de su acción sobre los lípidos

A- Drogas que reducen principalmente el colesterol total y el c-LDL

1- Estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina.

2- Resinas de intercambio (drogas no absorbibles): colestiramina.

B- Drogas que reducen principalmente los triglicéridos:

1- Fibratos : gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato,.

2- Acido Nicotínico

3- Acidos grasos omega-3

Estatinas (16-18)

Son los fármacos más eficaces para reducir el c-LDL pudiéndose lograr descensos de hasta un 60% independientemente del valor basal del mismo. Con respecto a los triglicéridos, la eficacia reductora de las estatinas tiene relación directa con el nivel basal de TG del paciente y con la eficacia del compuesto para reducir c-LDL pudiendo alcanzar una reducción de 25 al 30%. El ascenso del c-HDL con las estatinas oscila en alrededor del 10%.

Las estatinas presentan, además de su efecto hipolipemiente, otra serie de acciones (efectos pleiotrópicos) alguno de los cuales podrían contribuir a la estabilización de la placa de ateroma transformando la placa vulnerable en placa estable.

Las dosis de estatinas varían para los diferentes compuestos: lovastatina 10 a 80mg, pravastatina 10 a 40 mg, fluvastatina 20 a 80 mg, simvastatina 5 a 80 mg, atorvastatina 10 a 80 mg. Es importante puntualizar que a cada duplicación de la dosis corresponde un descenso aproximado adicional del 6% del c-LDL.

Las estatinas son en general drogas bien toleradas. Entre los efectos adversos e interacciones hay que considerar: náuseas y constipación, insomnio, cefaleas, cansancio, alteraciones del hepatograma, con aumento de TGO y TGP. Cuando estas superan tres veces el valor máximo normal se debe suspender el fármaco CLASE I A. Este efecto adverso se observa en menos del 1,5% de los casos. Se puede volver a intentar un nuevo tratamiento una vez normalizadas las enzimas,

eventualmente con otro compuesto de la familia. Otro efecto adverso es la miopatía que se observa en menos del 1,5% de los casos pero es el más preocupante. Se define por el aumento del valor de la CPK total hasta 10 veces el valor máximo normal en el paciente asintomático o 5 veces en el paciente que presente dolores musculares, sobre todo a nivel de la cintura escapular debiéndose suspender el tratamiento hasta la normalización de los valores enzimáticos. CLASE I A

Las interacciones farmacológicas más comunes se producen con ácido nicotínico y fibratos, (precaución en los tratamientos combinados), antibióticos imidazólicos (Fluconazol Itraconazol), antibióticos macrólidos (Azitromicina – Roxitromicina), antihistamínicos (Astemizol - Terfenadina), inmunosupresores (Ciclosporina), Cisapride. Estas interacciones se caracterizan por un aumento de la incidencia de miopatía pudiendo llegar hasta la rabdomiolisis.

Varias de las estatinas han sido utilizadas en estudios clínicos a largo plazo en prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria, demostrando reducciones significativas en la morbimortalidad coronaria y en la mortalidad general.

Las estatinas que han demostrado aumento de la sobrevida en estudios clínicos multicéntricos son: Pravastatina: CARE (19); LIPID (20); Woscops (21)

Simvastatina: 4S (22)

Lovastatina: AFCAPS/TexCAPS (23)

Resinas de intercambio (16-18)

Interrumpen el circuito enterohepático de los ácidos biliares por lo cual incrementan el número de receptores para c-LDL por parte del hepatocito. Las dosis habituales de colestiramina son de 4-24 g con las comidas principales. Disminuyen la concentración plasmática de colesterol 10-20%, no modifican los niveles de c-HDL pero puede aumentar ligeramente los niveles de triglicéridos por lo que se contraindica su uso cuando existe hipertrigliceridemia. Están indicados fundamentalmente en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota y en el tratamiento combinado con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia primaria severa. Los efectos adversos se manifiestan principalmente a nivel del tracto gastrointestinal.

Fibratos (16-18)

Son los fármacos de primera elección para el tratamiento de las hipertrigliceridemias. Las dosis son las siguientes: fenofibrato 100-300 mg/día; fenofibrato micronizado 200 mg/día, bezafibrato

400 mg/día; gemfibrozil 900-1200 mg/día y ciprofibrato 100-200 mg/día.

Los fibratos disminuyen los triglicéridos en 20 a 55%, en función del valor basal, reducen el colesterol total entre un 10 y 20% y aumentan c-HDL alrededor de un 15-20%. Pueden disminuir c-LDL 15-20% pero este efecto dependerá de la acción catabólica sobre las VLDL, pudiendo incluso aumentar 15-20% de acuerdo al valor de la trigliceridemia.

Los efectos adversos más frecuentes son: intolerancia gastrointestinal, formación de cálculos biliares por producción de bilis litogénica (los fibratos más modernos son menos litogénicos), rash y erupción cutáneas, dolores y calambres musculares, miositis, y elevación de TGO y TGP (ver interacciones con estatinas)

Los fibratos pueden potenciar la acción de los dicumarínicos.

Una alternativa para el manejo de las dislipemias primarias es el uso del *Acido Nicotínico* (las fórmulas de liberación prolongada no están disponibles en nuestro país). Las dosis habituales son de 1 a 3 g/d, siendo su acción sobre los lípidos: descenso de triglicéridos hasta un 55%, descenso del colesterol total 20%, descenso de c-LDL 25 a 30% y aumento de c-HDL 30%. Teniendo en cuenta sus efectos adversos: prurito, rubor de cara y cuello, hiperuricemia, arritmias, elevaciones de TGO y TGP, su utilización se encuentra limitada.

Los ácidos grasos omega-3 pueden estar indicados en las hipertrigliceridemias por aumento en la producción de VLDL.

Tratamiento combinado (16-18)

El tratamiento de las dislipidemias mixtas, se deberá encarar con mucho cuidado por la ocurrencia frecuente de interacciones medicamentosas graves. Si predomina la hipercolesterolemia sobre la hipertrigliceridemia se comenzará con estatinas; a la inversa, si predomina la hipertrigliceridemia se comenzará con fibratos. CLASE IA. Si no se logran los objetivos deseados se podrán combinar ambos tipos de fármacos CLASE IB. Pero debido a que el manejo de estos pacientes es casi siempre dificultoso y complejo, se recomienda la consulta con el médico especializado en el manejo de dislipemias.

Seguimiento (11,24)

Una vez iniciado el tratamiento con drogas hipolipemiantes, éste no debe interrumpirse salvo indicación médica. CLASE IA. Entre los 30-45 días del comienzo del tratamiento, debe realizarse

un nuevo estudio de laboratorio que incluya perfil lipídico y la búsqueda de posibles efectos adversos (a través de la medición de TGO-TGP y CPK Total). CLASE IA. Este mismo criterio se utiliza para cambio de dosis o combinación de drogas. Los controles de seguimiento se realizan al principio cada 3 meses, luego cada 6 y lograda la estabilidad, anualmente. CLASE IC

Niveles de Prevención y metas a alcanzar (10,11,25)

Prevención Primaria: Son todas aquellas medidas, en individuos sanos, tendientes a disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria u otra enfermedad aterosclerótica.

El riesgo global del paciente depende de la interacción de los diferentes factores de riesgo y por lo tanto, se debe encarar el tratamiento teniendo en cuenta ese sinergismo.

Para categorizar a un individuo como de riesgo leve, moderado, elevado y /o muy elevado hay que tener en cuenta los siguientes factores de riesgo

- Edad (hombres > 45 años, mujeres > 55 años o postmenopáusia).
- HTA (TAS > 140 mmHg ó TAD \geq 90 mmHg) o cifras menores con tratamiento antihipertensivo.
- Tabaquismo actual o ex-fumadores de menos de 1 año.
- c-HDL < 40 mg/dl).
- Antecedentes heredofamiliares de coronariopatía (parientes de 1° grado: padres, hermanos o hijos, varones < 55 años o mujeres < 65 años)
- Definimos riesgo leve por la presencia de un solo factor de riesgo (no se incluye diabetes o hipercolesterolemia familiar) y solo se trata ese factor de riesgo.
- Consideramos de riesgo moderado al individuo con c-LDL elevado y menos de 2 de los factores de riesgo mencionados.
- Se considera de riesgo elevado al individuo que presenta 2 ó más factores de riesgo.
- Se define riesgo muy elevado al paciente diabético o portador de hipercolesterolemia familiar (HF).

Indicación terapéutica y metas a alcanzar de c-LDL en prevención primaria, teniendo en cuenta el riesgo global del individuo:

Nivel de riesgo Global (sin enfermedad coronaria)	c-LDL mg/dl		
	Indicación		META
	Dieta	Fármacos	
Moderado < 2 FR	\geq 160	\geq 190	< 160
Elevado \geq 2 FR	\geq 130	\geq 160	< 130
Muy elevado (DBT / HF)	\geq 100	\geq 130	< 100

CLASE I A

Prevención Secundaria de la Cardiopatía Isquémica

Prevención Secundaria: Son todas aquellas medidas tendientes a disminuir el riesgo de un nuevo evento en pacientes con enfermedad coronaria u otra enfermedad aterosclerótica establecida siendo considerados estos paciente de riesgo muy elevado.

Indicación terapéutica y metas a alcanzar de c-LDL en prevención secundaria:

Nivel de riesgo global	c-LDL mg/dl		
	Indicación		Meta
	Dieta	Fármacos	
Muy elevado	\geq 100	\geq 130	< 100

Cómo, cuando y dónde comenzar la prevención secundaria:

La prevención secundaria comienza desde el momento del evento cardiovascular. En las primeras 24 horas de dicho evento el paciente debe tener registrado en su Historia Clínica el listado de sus factores de riesgo y el resultado de un perfil lipídico de base. Consideramos que la indicación del tratamiento farmacológico hipolipemiante debe comenzar en la unidad coronaria o en el lugar de internación del paciente y continuar como parte de la indicación del tratamiento en el alta hospitalaria (esto mejora la adherencia y los resultados del tratamiento). CLASE IC

Los objetivos a alcanzar deben ser explicados al paciente, quien debe involucrarse en el logro y mantenimiento a largo plazo de los mismos. El problema de los lípidos debe enfocarse en cada consulta, y de ser necesario, los objetivos deben recordarse o discutirse, conversar acerca del uso prolongado de fármacos y los cambios permanentes del estilo de vida. El paciente debe poder interpretar los resultados del laboratorio y reconocer un objetivo cumplido.

SITUACIONES ESPECIALES

Hipertrigliceridemia (26)

En la actualidad existe evidencia clínica pero no epidemiológica acerca de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular independiente. Pero aún así hoy, todo paciente con hipertrigliceridemia se lo considera con riesgo incrementado debido a las alteraciones que frecuentemente acompañan al nivel de triglicéridos elevados (↓HDL, LDL atípicas, dislipemia postprandial, insulino-resistencia, HTA). Hasta la fecha no hay uniformidad de criterios respecto de los valores para comenzar y las metas a alcanzar con tratamiento farmacológico. Las trigliceridemias se pueden clasificar en:

Hipertrigliceridemia	Concentración sérica	Tratamiento
leve	170–200mg/dl(*)	
moderada	200 – 400 mg/dl	Dieta y/o fármacos
severa	400 – 1000 mg/dl	Dieta y fármacos
muy severa	> 1000 mg/dl	Dieta y fármacos

(*) muchos autores consideran que los valores óptimos de TG son < 150 – 170 mg/dl, debido a que por encima de estos ya se observan modificaciones en las LDL que aumentan su aterogenicidad.

CLASE I C

Disminución de colesterol HDL (5,27,28)

Los mecanismos propuestos para explicar la relación inversa que existe entre los niveles plasmáticos de c-HDL y el riesgo cardiovascular incluyen su participación en el transporte inverso de colesterol, su acción antioxidante, sus propiedades de interferir con la adhesión monocítica al endotelio, entre otras hipótesis. Cualquiera sea el mecanismo fisiopatológico, valores menores a 40 mg/dl o superiores a 60 mg/dl constituyen un factor de riesgo cardiovascular positivo o negativo respectivamente. Así mismo, los estudios de intervención sugieren que por cada mg/dl de aumento de c-HDL disminuye un 2% el riesgo cardiovascular en hombres y un 3% en mujeres.

Los trabajos de prevención primaria y secundaria, abren nuevas perspectivas para el uso de las drogas hipolipemiantes, tendientes a elevar HDL y no exclusivamente a disminuir colesterol y triglicéridos como meta terapéutica.

Valores deseables de **HDL-colesterol** = mayores a 40 mg/dl (*)

(*) se considera que en aquellos sujetos con HDL-colesterol > 60 mg/dl debe restarse un factor de riesgo en el cálculo del riesgo multifactorial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pownall H., Gotto A. Structure and dynamics of human plasma lipoproteins. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999;31-54.
2. Packard C., Shepherd J. Physiology of the lipoprotein transport system: an overview of lipoprotein metabolism. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999;15-30.
3. Redgrave T. Chylomicrons. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999;31-54.
4. Ginsberg H., Dixon J., Goldberg I. VLDL/LDL cascade system. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999;55-70.
5. Eisenberg S. High-density lipoprotein metabolism. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999;71-85.
6. Olivecrona T., Olivecrona G. Lipoprotein and hepatic lipase in lipoprotein metabolism. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999;223-246.
7. Barter P., Rye K. Lecithin: cholesterol acyltransferase. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999;261-276.
8. Yamashita S., Matsuzawa Y. Cholesteryl ester transfer protein. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999;277-299.
9. ILIB. Blood Lipids and Coronary Heart Disease by International Lipid Information Bureau. New York: ILIB: 2000; 42-47
10. Grundy S., et al. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on risk reduction. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. Circulation 1998; 97:1876-1887
11. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Task force report. Eur Heart J 1998;Vol 19: 1434-1503.
12. Stanburg JS, Wyngardin JB, Fredrickson En: The metabolic basis of inherited disease. Mc Graw Hill Book Company 1960;544-655.
13. Werba P., Ciniberti L., et al. Aterosclerosis subclínica. Un índice objetivo de susceptibilidad y riesgo vascular. En: Medicina (Buenos Aires)1999;59:382-384
14. Paoletti R, Bernini F. Treatment objectives. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J

- Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999:1101-1109
15. Gotto A., Therapeutic options. Dietary and nondrug therapy. En: Contemporary Diagnosis and management of lipid disorders. Handbooks in health care.Co. 1999;57-68
 16. Lipszyc P. Drogas hipolipemiantes. En: Colección de Farmacología L.M.Zieher Vol 6: 171-189
 17. Knopp R. Drug treatment of lipid disorder. N Engl Med 1999;341 (7):498-511
 18. Maron D., Fazio S., Et al. Current perspectives on statins. Circulation 2000;101:207-213.
 19. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al for The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (CARE). The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in participants with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-1009
 20. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-1357.
 21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333:1301-1307
 22. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-1389
 23. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E et al for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and woman with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS JAMA 1998;279:1615-1622
 24. ILIB. Blood Lipids and Coronary Heart Disease by International Lipid Information Bureau. New York: ILIB: 2000;165-166
 25. ILIB. Blood Lipids and Coronary Heart Disease by International Lipid Information Bureau. New York: ILIB: 2000;70-71
 26. Bhatnagar D., Hypertriglyceridaemia. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J Lipoproteins in health and disease. New York: Arnold: 1999:737-751
 27. Rubins H, Robins S, et al, for the Veterans Affairs High-Density Lipoproteins Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol N Engl J Med 1999;341:410-418.
 28. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. Circulation 2000;102:21-27