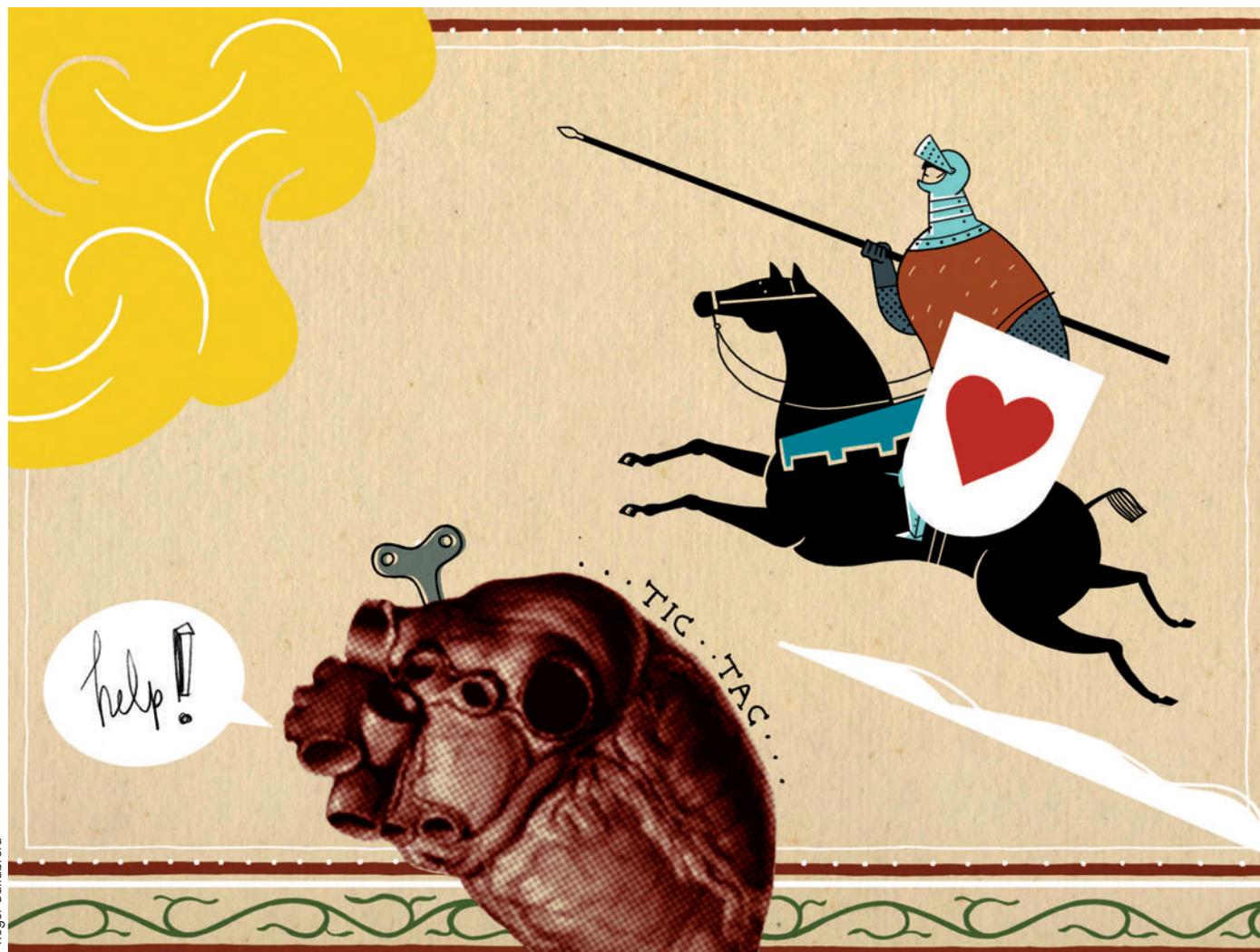


Diagnóstico y tratamiento de las dislipemias

EMILIO ROS RAHOLA

Unitat de Lípids, Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España.



Roger Ballabrera

Puntos clave

- La cifra aislada de colesterol total es poco orientativa del riesgo cardiovascular derivado de los lípidos, que depende en gran manera de las proporciones relativas entre el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), la fracción perjudicial, y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la fracción protectora. En la práctica, los cocientes colesterol total/cHDL o cLDL/cHDL son los que proporcionan el mejor diagnóstico del riesgo.
- La reducción del colesterol total y cLDL se asocia a una disminución del riesgo cardiovascular que es proporcional a su magnitud e independiente de con qué intervención se ha conseguido.
- En pacientes de alto riesgo, como los que han sobrevivido a un episodio clínico cardiovascular, el colesterol cuanto más bajo, mejor.
- El estilo de vida terapéutico, con abstención de tabaco, dieta saludable, mantenimiento del peso ideal y actividad física cotidiana, es la base de la intervención en las dislipemias, y debe continuarse indefinidamente. Si se considera la intervención farmacológica, ésta también debe mantenerse ininterrumpidamente para una reducción efectiva del riesgo cardiovascular.

Dislipemia significa aumento de las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos (TG) o ambos lípidos, o reducción aislada del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). El cHDL es la fracción protectora, en oposición al colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), que es la fracción perjudicial. Se trata de un problema clínico común, y en su etiología actúan de modo variable factores genéticos y ambientales¹⁻³. Las dislipemias son un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, sobre todo cardiopatía isquémica (CI) y, en menor medida, accidente cerebrovascular. El aumento de riesgo derivado del colesterol es gradual y continuo a partir de 200 mg/dl, pero es reversible de modo proporcional a la reducción del colesterol, independientemente de cómo se consiga⁴.

Perfil lipídico y cocientes aterogénicos

La dislipemia se detecta habitualmente mediante un análisis bioquímico, que comprende un perfil lipídico: determinación del colesterol total, TG y cHDL, con estimación del cLDL a partir de la ecuación ($\text{cLDL} = \text{colesterol total} - \text{cHDL} - \text{TG}/5$, en mg/dl). El cálculo del cLDL es impreciso cuando las cifras de TG son > 400 mg/dl, en cuyo caso puede determinarse por método homogéneo (no disponible en todos los laboratorios) o bien calcular el colesterol no-HDL ($\text{colesterol total} - \text{cHDL}$).

La medición de las fracciones aporta más información sobre el riesgo que la medición aislada del colesterol total. Específicamente, el riesgo se asocia de modo directo con el cLDL y de modo inverso con el cHDL. La cifra de TG se asocian inversamente con el cHDL, que en realidad es un buen marcador de la eficiencia del catabolismo de los TG (igual que la hemoglobina glucosilada lo es para el metabolismo de la glucosa). La combinación de TG altos y cHDL bajo es un rasgo habitual del síndrome metabólico, con obesidad visceral, intolerancia a la glucosa o diabetes, hipertensión y, con frecuencia, enfermedad por hígado graso no alcohólico, por lo que suele asociarse a un riesgo cardiovascular elevado⁵, mientras que la combinación opuesta (TG bajos y cHDL alto) se asocia a una reducción del riesgo¹.

Los cocientes colesterol total/cHDL y cLDL/cHDL reúnen en una sola cifra la información de 2 fracciones lipídicas de significado opuesto respecto al riesgo. Su valor predictivo es superior al de sus componentes aislados, por lo que son de gran utilidad en la evaluación y el seguimiento del riesgo cardiovascular derivado de los lípidos⁶.

Abordaje diagnóstico

La evaluación de las dislipemias requiere una aproximación escalonada^{1,2}, como se resume a continuación.

Cribado

Se aconseja efectuar un análisis en ayunas para la determinación del perfil lipídico. El ayuno es imprescindible para una valoración correcta de los TG, cuya gran variabilidad intraindividual depende en gran parte de la situación prandial. El cribado debe hacerse durante las condiciones de vida normales del individuo examinado.

Diagnóstico de la hiperlipemia

En realidad, se trata del diagnóstico de las cifras lipídicas susceptibles de tratamiento, que vienen dadas por unos puntos de corte que varían en función del riesgo global (tabla 1)^{1,2}. Las cifras que actualmente se consideran deseables son sólo orientativas y deben considerarse en su conjunto, teniendo en cuenta el cHDL y, sobre todo, los cocientes. Es importante señalar que la diabetes mellitus tipo 2 se considera un equivalente de alto riesgo igual que la situación de prevención secundaria¹.

Evaluación clínica

Es importante la historia familiar de CI prematura o dislipemia, pues ambas suelen tener componentes genéticos. Es obvia la importancia de la historia personal de enfermedad cardiovascular. El estilo de vida (dieta, alcohol, tabaco y actividad física) influye notablemente en el riesgo. La exploración física debe incluir los datos antropométricos, ya que el exceso de peso y la obesidad visceral son determinantes a la vez del fenotipo lipídico y del riesgo. Es obvio el interés de la presión arterial. Finalmente, hay que buscar estigmas de dislipemia genética, como los xantomas del tendón de Aquiles, característicos de hipercolesterolemia familiar, y examinar los pulsos periféricos.

Descartar una hiperlipemia secundaria

Tras confirmar que hay una dislipemia, el primer paso es diagnosticar y tratar las posibles causas secundarias. La hipercolesterolemia puede ser secundaria a hipotiroidismo, síndrome nefrótico o colestasis, mientras que la obesidad, la diabetes, el alcoholismo y la insuficiencia renal suelen cursar con hipertrigliceridemia⁷. La mayoría de las enfermedades que causan dislipemia secundaria pueden descartarse con unas simples pruebas de laboratorio: glucemia y hemoglobina glucosilada, creatinina, pruebas de función hepática, proteinuria cualitativa y tirotrópina. Diversos fármacos pueden causar dislipemia o agravar una alteración primaria preexistente. Destacan, por su capacidad para aumentar los TG, los diuréticos tiazídicos, los bloqueadores betaadrenérgicos, los estrógenos, los corticoides, los retinoides, los inhibidores de las proteasas y el interferón.

Evaluación del riesgo cardiovascular

Las guías terapéuticas consideran los factores de riesgo clásicos en las ecuaciones predictivas y en los objetivos que conseguir con el tratamiento^{1,2}. Los pacientes en prevención secundaria (historia personal de enfermedad cardiovascular o diabetes) tienen un riesgo muy alto. En ausencia de estos factores (prevención primaria) se consideran 6 importantes factores de riesgo, 2 no modificables (edad e historia familiar de CI prematura) y 4 modificables (tabaco, hipertensión, dislipemia y obesidad abdominal). Los factores modificables están en gran parte relacionados con un estilo de vida desfavorable, sobre todo dietas hipercalóricas ricas en grasas animales y azúcares, y sedentarismo.

Decisión terapéutica

Con el conocimiento de estas variables, el clínico puede decidir si hay que tratar o no la alteración lipídica, cómo y con qué intensidad para conseguir los objetivos terapéuticos. Para ello, las guías de tratamiento más utilizadas son las del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) de Estados Unidos^{1,8}, que se basan en las cifras de cLDL, pero, además, tienen en cuenta el riesgo absoluto de presentar un episodio clínico de CI en los 10 años siguientes (tabla 2). El cálculo del riesgo a 10 años se hace a partir de nomogramas que considera los factores sexo, edad y tabaquismo, junto con las cifras de presión arterial sistólica (o hipertensión tratada), colesterol total y

Tabla 1. Puntos de corte para el diagnóstico de las dislipemias

Lípidos	Prevención primaria		Prevención secundaria y diabetes	
	Deseable	Precisa atención	Deseable	Precisa atención
CT	< 200	> 200 ↑ leve > 250 ↑ moderado > 300 ↑ grave	(determinar siempre cLDL)	
cLDL	< 130	> 130 ↑ leve > 160 ↑ moderado > 190 ↑ grave	< 100	> 100
cHDL	> 45	< 40 bajo	> 45	< 40 bajo
CT/cHDL	< 4,5	> 5,0 alto	< 3,5	> 4,0 alto
cLDL/cHDL	< 3	> 3,5 alto	< 2,5	> 3,0 alto
TG	< 150	> 200 ↑ > 1.000 ↑ grave (PA)	< 150	> 200 ↑

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PA: pancreatitis aguda; TG: triglicéridos.

Cuando no se dispone de cifras fiables de cLDL y se calcula el colesterol no-HDL, los puntos de corte son 30 mg/dl superiores (p. ej., un cLDL de 130 mg/dl equivaldría a un colesterol no-HDL de 160 mg/dl).

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones del ATP III para el tratamiento de la dislipemia, basadas en las cifras de cLDL o colesterol no-HDL (en mg/dl)^{1,8}

Categoría de riesgo	Objetivos recomendados		Objetivos opcionales		Dintel de cLDL para iniciar tratamiento farmacológico ^a	
	cLDL	Colesterol no-HDL ^b	cLDL	Colesterol no-HDL	Recomendado	Opcional
Alto: CI o equivalente ^c	< 100	< 130	< 70 ^d	< 100	> 100	< 100
Moderado/alto: > 2 factores con riesgo a 10 años 10-20% ^e	< 130	< 160	< 100	< 130	> 130	120-129
Moderado/bajo: > 2 factores con riesgo a 10 años <10%	< 130	< 160			> 160	
Bajo: 0-1 factor de riesgo	< 160	< 190			> 190	

ATP III: Adult Treatment Panel III; CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

^aLa potencia del tratamiento farmacológico debería ser suficiente para reducir un 30-40% el cLDL.

^bEn pacientes con hipertrigliceridemia.

^cEquivalente de riesgo coronario: en esta categoría se incluye a los pacientes con enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta, ictus transitorio o establecido, diabetes mellitus, insuficiencia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dl).

^dEspecialmente en los pacientes con CI y diabetes, síndrome metabólico o tabaquismo y en los de muy alto riesgo por presentar múltiples factores de riesgo o isquemia de otros territorios con múltiples factores de riesgo.

^eEl riesgo coronario a 10 años se estima con las tablas de riesgo de Framingham¹.

Tabla 3. Agentes farmacológicos para el tratamiento de las dislipemias

Clase	Agentes disponibles, dosis y posología diaria	Eficacia (%)			Efectos adversos
		cLDL	TG	cHDL	
Estatinas (1 dosis/día)	Lovastatina 10-80 mg Pravastatina 10-80 mg Fluvastatina 20-40 mg Fluvastatina 80 mg liberación prolongada Simvastatina 10-80 mg Atorvastatina 10-80 mg	↓ 20-55	7-30	↑ 5-10	Hepatotoxicidad, miopatía, ↑ creatinina
Ezetimiba	Ezetimiba 10 mg (1 dosis/día)	↓ 15-20	↓ 8	↑ 5	Sin efectos adversos importantes
Fibratos	Gemfibrozilo 600 (2 dosis/día) Gemfibrozilo 900 mg (1 dosis/día) Fenofibrato 200 mg (1 dosis/día) Fenofibrato micronizado 160 mg (1 dosis/día) Bezafibrato 200 mg (3 dosis/día) Bezafibrato 400 mg liberación prolongada (1 dosis/día)	↓ 0-20	↓ 20-50	↑ 10-15	Dispepsia, colelitiasis, hepatotoxicidad, miopatía
Resinas	Colestiramina 4 g (2 dosis/día) Colestiramina micronizada 3 g (2 dosis/día) Colestipol 5 g (2 dosis/día)	↓ 10-20	= ↑	=	Molestias digestivas, estreñimiento
Ácidos grasos omega-3	Varios preparados 1g (3-4 dosis/día)	= ↑	↓ 25-35	↑ 1-3	Molestias gastrointestinales

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

cHDL, para calcular una puntuación que se traduce en una probabilidad determinada de incidencia de CI. Cuando el cHDL es > 60 mg/dl, se resta un factor de riesgo¹.

Tratamiento conservador

Es muy importante el cambio de estilo de vida, que debe recomendarse en todos los casos y continuarse indefinidamente. Se trata de una dieta saludable, la recuperación del peso ideal, la práctica de ejercicio físico regular y el abandono del tabaco. Estas medidas no sólo mejoran el perfil lipídico, sino también la potencia de otros factores de riesgo. La base de la dieta hipolipemiente es la reducción del consumo de grasa saturada y colesterol (carne, lácteos, productos de bollería y fritos comerciales) y el aumento recíproco del consumo de grasa insaturada (aceites de oliva o semillas, pescado, frutos secos) e hidratos de carbono complejos (todos los alimentos vegetales)⁹. En las personas con sobrepeso o aumento de TG, es importante restringir también los dulces, bebidas azucaradas y alcohol. Los beneficios de los vegetales no proceden sólo de su sustitución por grasa animal, sino porque contienen antioxidantes. Los alimentos enriquecidos con esteroles vegetales son un complemento útil que reducen el cLDL alrededor de un 10%. El efecto más importante del ejercicio físico regular es la reducción de TG y el aumento recíproco del cHDL.

Tratamiento farmacológico^{3,10}

Si con la dieta no se consigue el objetivo previsto, está indicada la intervención con fármacos hipolipemiantes, que se basa en la administración de uno o más de los grupos farmacológicos reseñados en la tabla 3, que debe mantenerse indefinidamente. Las estatinas inhiben la síntesis de colesterol y son muy potentes en la reducción del cLDL, que se consigue con una notable seguridad. Están contraindicadas en las hepatopatías crónicas y se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. El riesgo de miopatía grave, que es excepcional, depende de una mala indicación o de su asociación con otros fármacos que compiten con las vías catabólicas hepáticas. La ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol y reduce la colesterolemia de modo sinérgico con las estatinas, con las que se asocia habitualmente en el tratamiento de la hipercolesterolemia grave. Carece de efectos secundarios. Los fibratos inhiben la producción hepática de TG y aceleran su catabolismo, por lo que son útiles en la reducción de los TG, que siempre se asocia a un aumento moderado del cHDL. Sin embargo, el efecto de los fibratos en el cLDL puede ser nulo (en pacientes con TG muy elevados) o moderado (en aquellos con TG levemente aumentados). Se metabolizan en parte por el hígado y el riñón, por lo que las dosis deben ajustarse en caso de insuficiencia hepática o renal. Son el tratamiento de elección de los

● aumentos de TG y, en asociación con estatinas, de la hiperlipemia mixta, pero aquí debe evitarse el gemfibrozilo, pues su asociación con estatinas aumenta el riesgo de miopatía.

● Las resinas de intercambio aniónico son polímeros capaces de intercambiar iones Cl⁻ de sus sitios de fijación al amonio cuaternario con otros aniones, como los presentes en los ácidos biliares, cuya

● reabsorción intestinal inhiben en parte, por lo que aceleran el catabolismo del colesterol. En tratamiento combinado, las resinas son sinérgicas con las estatinas y la ezetimiba.

● Las dosis farmacológicas de ácidos grasos omega-3 son útiles en los aumentos graves de TG resistentes a los fibratos, con los cuales pueden asociarse sin ningún riesgo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- International Lipid Information Bureau. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood lipids and coronary heart disease. 2.ª ed. New York: ILIB; 2000.
- Garg A, Simha V. Update on dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1581-9.
- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
- Pintó X, Ros E. Lípidos séricos y predicción del riesgo cardiovascular: importancia de los cocientes colesterol total/colesterol HDL y colesterol LDL/colesterol HDL. *Clin Invest Arterioscler*. 2000;12:267-84.
- Carmena R, Ascaso JF, Real J. Hiperlipoproteinemias secundarias. Enfermedades renales, hepáticas y endocrinometabólicas excepto diabetes mellitus (I). *Clin Invest Arterioscler*. 1999;11:269-78.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; 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.
- Meco JF, Pascual V, editores. Guía de alimentación cardiosaludable en atención primaria. 2ª ed. Barcelona: Instituto Flora; 2007.
- Mata P, editor. Tratamiento de las hiperlipemias en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. *Rev Esp Cardiol. Supl* 2006;6:1G-71G.