



MATERIA 1 LECCIÓN 3

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Dislipemia y enfermedad cardiovascular

Emilio Luengo Fernández

ÍNDICE

- 1 INTRODUCCIÓN
- 2 METABOLISMO LIPÍDICO Y DISLIPEMIA
 - 2.1 METABOLISMO DEL COLESTEROL
 - 2.2 CONCEPTO DE DISLIPEMIA Y VALORES LIPÍDICOS NORMALES
 - 2.2.1 *El colesterol ligado a proteínas de baja densidad LDLc*
 - 2.2.2 *El colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad HDLc*
 - 2.2.3 *Los triglicéridos TG*
- 3 DISLIPEMIA Y PATOFISIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
- 4 DISLIPEMIA, RIESGO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
 - 4.1 DISLIPEMIAS SECUNDARIAS
 - 4.1.1 *Hipotiroidismo*
 - 4.1.2 *Hepatopatías*
 - 4.1.3 *Nefropatías*
 - 4.1.4 *Acromegalia, Síndrome de Cushing*
 - 4.1.5 *Diabetes mellitus*
 - 4.1.6 *Alcohol*
 - 4.1.7 *Dieta*
 - 4.2 DISLIPEMIAS PRIMARIAS
 - 4.2.1 *Hipercolesterolemia familiar*
 - 4.2.2 *Apolipoproteinemia B-100-defectuosa familiar*
 - 4.2.3 *Hiperalfalipoproteinemia familiar*
 - 4.2.4 *Hipertrigliceridemias primarias*
 - 4.2.5 *Disbetalipoproteinemia familiar*
 - 4.2.6 *Hipercolesterolemia poligénica e hiperlipemia familiar combinada*
 - 4.2.7 *Otras*

5 TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

5.1 HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS

5.1.1 *Dieta*

5.1.2 *Ejercicio*

5.1.3 *Hábitos*

5.1.4 *Fármacos*

5.1.4.1 *Estatinas*

5.1.4.2 *Inhibidores de la absorción del colesterol*

5.1.4.3 *Fibratos y otros activadores PPAR*

5.1.4.4 *Niacina*

5.1.4.5 *Inhibidores de la CETP*

5.1.4.6 *Otras sustancias*

5.1.5 *Procedimientos*

5.1.6 *Asociaciones de fármacos*

5.1.6.1 *Para potenciar descenso de LDLc*

5.1.6.2 *Para tratar globalmente el perfil lipídico*

5.2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

5.2.1 *Grupo A: personas sin riesgo o de bajo riesgo*

5.2.2 *Grupo B: pacientes de riesgo medio en prevención primaria*

5.2.3 *Grupo C: pacientes de alto y muy alto riesgo*

1 INTRODUCCIÓN

La dislipemia como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular no es un concepto demasiado antiguo. Sorprende que hasta la publicación de un gran estudio como el Scandinavian Simvastatin Survival Study ^[1], conocido como **4S**, hubo una encarnizada discusión sobre si el colesterol era o no un factor etiológico en aterosclerosis. Ésta fue definida como una enfermedad inflamatoria. La primera sospecha etiológica en relación con la dislipemia a principios del siglo XIX. Un anatomopatólogo e investigador ruso en la Academia de Medicina Militar de San Petersburgo, **Nikolai N Anitschkow**, publica sus experimentos con conejos. Al alimentarlos con una **dieta rica en aceite de girasol y colesterol disuelto**, veía que presentaban lesiones iguales que las de la arteriosclerosis. Contrariamente, los conejos que había alimentado con aceite de girasol pero sin colesterol disuelto no las desarrollaban. Anitschkow publicó una muy discreta conclusión en la revista *Beiträge an Pathologische Anatomie — Allgemeine Pathologie*: “el colesterol dietario influye en el desarrollo de la arteriosclerosis”^[2]. El número y extensión de los ateromas además era proporcional a la cantidad de colesterol tomada, y su localización en lugares de tensión hemodinámica. Las lesiones eran parcialmente reversibles si se retiraba el colesterol de la dieta. Se llegaron a describir las células espumosas, como actualmente las conocemos.

Se desató una guerra de opiniones, tanto a favor como en contra. Hasta en fecha tan próxima como 1976 el *British Heart Journal* publicaba un editorial que decía “es insostenible que la elevación de colesterol plasmático sea, per se, una causa de la aterosclerosis”, o en 1979 cuando también en la misma revista *MacMichael* ataca la hipótesis en el artículo “Grasas y ateroma: un caso a investigar”^[3].

En 1984 se reúne un panel de expertos para llegar a un consenso sobre si el tratamiento del colesterol debía ser considerado un objetivo. Sus conclusiones a favor fueron dadas a conocer el año siguiente^[4], aprovechando la publicación del estudio de los National Institutes of Health norteamericanos denominado “Coronary Primary Prevention Trial”^[5]. Fueron atacadas y ridiculizadas de forma sucesiva, acusando a los autores incluso de haber manipulado los datos para que el resultado les beneficiara^[6]. Revistas científicas de prestigio como el *Lancet* tenían una línea editorial en la que se dudaba seriamente de la hipótesis del colesterol como causa de la arteriosclerosis^[7]. Incluso revistas generalistas como *Atlantic* dudaban de la teoría y criticaban el consenso, como en un artículo de 1989 “El mito del colesterol”^[8].

Los primeros grandes estudios de intervención comienzan a cambiar ese comportamiento. Y la clave es la investigación y posterior comercialización de los **inhibidores de la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa) llamados estatinas**. Con eso la comunidad médica hace suya la posibilidad de prevenir la enfermedad cardiovascular (ECV) a través de la reducción del colesterol.

A final siglo pasado e inicio del actual se publican grandes estudios, como pueden ser WOSCOPS^[9], LIPID^[10], CARE^[11], los AFCAPS y TexCAPS^[12], HPS^[13], ASCOT^[14], CARDS^[15], PROVE-IT^[16], JUPITER^[17], entre muchos otros, todos trabajos de intervención con estatinas que complementan a los datos epidemiológicos.

La llamada hipótesis lipídica se afianza con sucesivos consensos tanto en Estados Unidos como en Europa, en cardiología como en otras disciplinas. Brevemente hubo voces críticas cuando se conocieron los resultados del estudio ENHANCE^[18] en 2008. En ese mismo año, el prestigioso **Dr Eric Topol** vierte dudas sobre la hipótesis lipídica en una publicación de propósito general (Berenson A. New questions on treating cholesterol. *New York Times*, January 17, 2008) con frases como “la idea de que si usted baja el colesterol la gente va a mejorar es demasiado simplista, excesivamente simplista”. O el Dr Rodney Hayward (Universidad de Michigan) que comenta a *Business Week* que “la evidencia actual apoya ignorar totalmente al colesterol LDL” (Carey J. Do cholesterol drugs do any good? *Business Week*, January 17, 2008). Esas opiniones disonantes duraron poco, resultado de un cierto revanchismo y lectura poco crítica del ENHANCE, estudio con serias deficiencias en su concepción. Aunque es cierto que la idea de **“sólo bajar” el colesterol es ciertamente una simplificación excesiva**. Consecuencia de ello la teoría lipídica se enriquece con el concepto de **“corregir el perfil lipídico”**, como pueden indicar estudios como el ARBITER-6-HALTS^[19], con toda su carga de interpretación.

2 METABOLISMO LIPÍDICO Y DISLIPEMIA

2.1 METABOLISMO DEL COLESTEROL

El colesterol procede tanto de los alimentos como de la síntesis en nuestro organismo. La necesidad del colesterol para mantener la vida hace necesario que seamos capaces de sintetizarlo. El organismo necesita aproximadamente 1 gramo diario de colesterol, y al menos una cuarta parte él lo fabrica el hígado. La síntesis se realiza ubicuamente, pero destacan el hígado y órganos glandulares. La homeostasis se mantiene por un equilibrio entre lo que sintetiza y lo que absorbe vía intestinal. De hecho 2/3 del colesterol intestinal procede de la bilis, y 1/3 de los alimentos. Si el aporte intestinal de colesterol es abundante se frena la síntesis, y viceversa. Aunque la capacidad de absorción está genéticamente determinada, y la media está entre 50-60% del total de colesterol intestinal, y varía para equilibrar la síntesis [20].

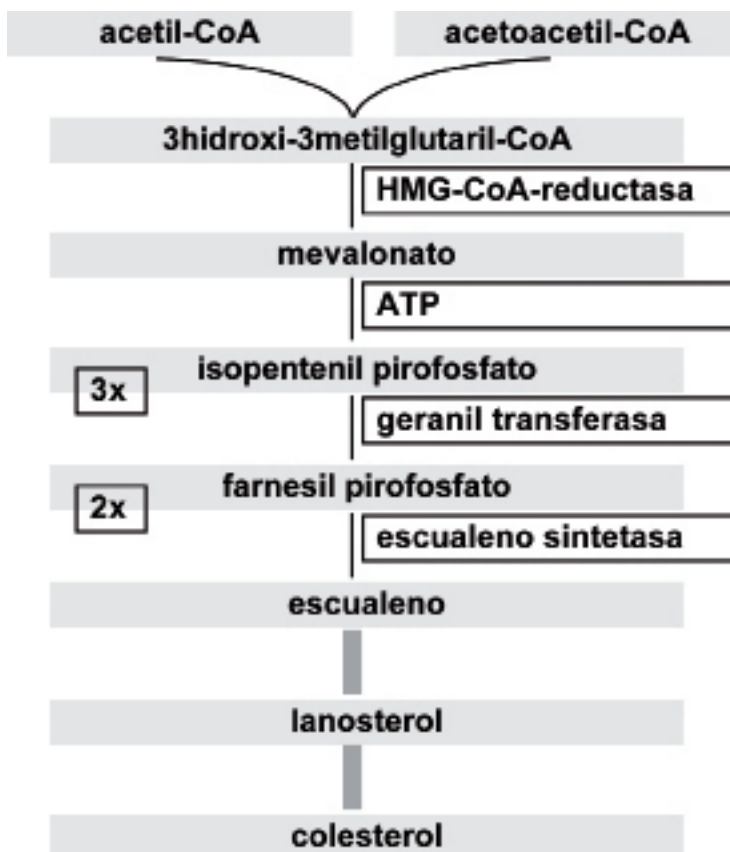


Figura 1. Cascada de la síntesis del colesterol. CoA: coenzima A, HMG-CoA: hidroximetil-glutaril coenzima A, ATP: adenosín trifosfato.

La síntesis de colesterol (figura 1) parte de la acetil coenzima A, y muy al principio actúa la HMG-CoA-reductasa. Es importante porque las estatinas la interfieren en el inicio de la síntesis, posiblemente de ahí su eficacia. La síntesis de colesterol se regula con un sensor intracelular en el retículo endoplásmico, encargado a SREBP1 y 2 (sterol regulatory element-binding protein) que en presencia del mismo forma complejos con dos proteínas señalizadoras: SCAP (sterol regulatory element-binding cleavage-activating protein) e INSig1 (proteína inducida por gen de insulina 1). Con colesterol bajo (que hace separarse a INSig1 del complejo, y tras lisis por S1P y S2P, enzimas proteolíticas) SREBP actúa sobre el núcleo celular activando el proceso de síntesis.

El colesterol absorbido procede tanto de la alimentación (1/3), como de la reabsorción del contenido de colesterol en la bilis (2/3, vía círculo enterohepático). El colesterol se absorbe de forma selectiva y activa, fundamentalmente a través de un cotransportador, el NPC1L1 (Niemann-Pick cotransporter C1-like type 1) [21],

aunque también a través del **complejo anexina-caveolina (anexina 2 + caveolina 1, ANX2-CAV1)**. En ambos casos, la ACAT (acil coenzima A colesterol acil transferasa) esterifica los esteroides adquiridos, que son lipófilos, para pasarlos a sangre con los quilomicrones. Colesterol y esteroides vegetales (fitosteroides) compiten por el transporte en el ciclo ACAT, los fitosteroides tienen más afinidad.

Tabla 1
Partículas lipoprotéicas

Lipoproteína	Lípidos principales	Apoproteínas	Densidad g/cm3	Diámetro Å
Quilomicrones	abundantes TG Col absorbidos	A-I, A-II, B-48, C-I, C-II, C-III, E	<0.950	800-5000
VLDL	abundantes TG Col y ésteres de Col, FL	B-100, C-I, C-II, C-III, E	0,950-1,006	300-800
IDL	TG, Col y ésteres de Col, FL	B-100, C-III, E	1,006-1,019	250-350
LDL	Col y ésteres de Col escasos: TG, FL	B-100	1,019-1,063	180-280
HDL	Col y ésteres de Col escasos: TG, FL	A-I,A-II,A-IV,C-I,C-II,C-III,D,E,F,J	1,063-1,210	50-120

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: lipoproteínas de densidad intermedia, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad, COL: colesterol, TG: triglicéridos, FL: fosfolípidos.

Colesterol y triglicéridos (TG), lípidos e hidrófobos, se vehiculizan en sangre envueltos en proteínas (apoproteínas, sintetizadas por hígado e intestino). Los **quilomicrones**, que desde intestino, vía linfa, pasan a sangre, son los complejos de lípidos y proteínas de mayor tamaño y menor densidad (Tabla 1). La enzima LPL (lipoproteinlipasa) es la encargada de liberar a los quilomicrones de parte de su carga lipídica de TG, reduciendo su tamaño, y aumentando su densidad (aunque se enriquecen incorporando partículas HDL maduras). Los residuos de quilomicro (chylomicron remnants) muestran apoproteína E ApoE en su superficie, pudiendo ser captados por el hígado para su metabolismo, o depositarse en grasa o músculo. El hígado forma así una partícula resultante que se denomina **VLDL** (lipoproteína de muy baja densidad). Ésta es rica en TG y contiene proporcionalmente más colesterol (COL) que su predecesora, y que madura en plasma con LPL de forma muy similar a los quilomicrones.

Las **VLDL transportan lípidos de alto poder energético**. La hidrólisis por LPL genera una partícula poco frecuente denominada **IDL** (lipoproteína de densidad intermedia), y que es un paso en la formación de LDL (lipoproteínas de baja densidad), aquí a través de la lipasa hepática (LH). **LDL transportan COL y también TG**, y su apoproteína casi exclusiva es la **B-100**. Existen LDL de diversos tamaños, pero sabemos que en presencia de TG abundantes, las LDL son más pequeñas y densas, que son más fácilmente oxidables y que entran más en el subendotelio. LDL es el transportador más frecuente de COL hacia la periferia [22]. Para su uso o degradación debe ser captado por receptores. **Existen receptores de LDL universalmente distribuidos**, especialmente en el hígado. Éstos reconocen la apoproteína B-100 o la partícula completa (receptor de LDL, LDLr). La fijación y endocitosis de LDL en sus receptores interviene en la regulación de la síntesis del COL. Conforme maduran LDL (vía lipasa hepática LH), asociado a la alteración de la sensibilidad a la insulina, la riqueza en apoproteína B-100 de las LDL aumenta, y se vuelven más pequeñas y densas, y si no son captadas por el hígado para su catabolismo, pueden pasar más a subendotelio.

El transporte desde las células periféricas hacia su eliminación hepática lo realizan las HDL [22] (transporte reverso), las lipoproteínas de alta densidad. Su **apoproteína principal es la apo A-I**, y en menor grado las A-II, A-IV, J, E y otras (**pero no la ApoB**), y se sintetizan en hígado e intestino. Las HDL recién nacidas son dobletes de apo-A-I o apo-E, de forma aplanada discoidal, que se comienzan a llenar de COL (y otros lípidos y sustancias) en su interior donde las apoproteínas exponen su extremo apolar, y lo hacen a través de proteínas de transporte de ésteres de colesterol (CETP). Colesterol que ha sido previamente esterificado por la LCAT (lecitín colesterol acil transferasa). La maduración de las HDL conforme se van cargando de más colesterol (HDL₃ -> HDL₂) las hace más afines a ser captadas por receptores basureros del hígado (SR-B1 scavenger receptor B1), y por receptores de apo A-I y apo E (figura 2).

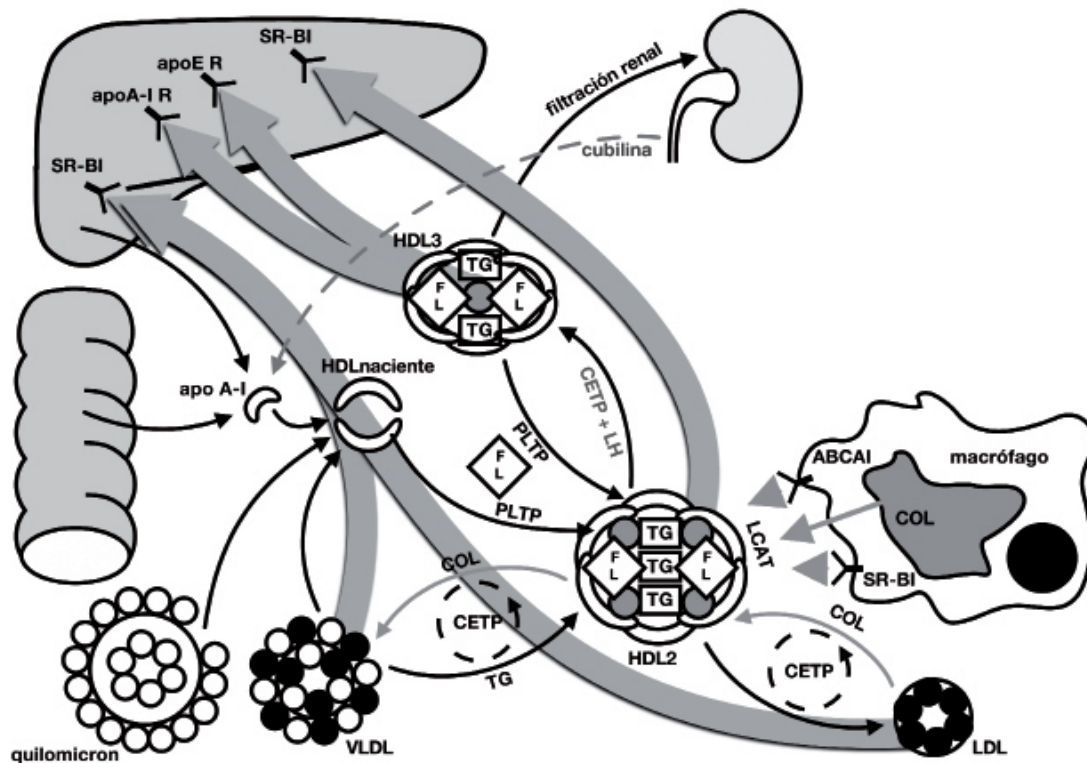


Figura 2. Metabolismo de las HDL. Las apo A-I fabricadas por intestino o por hígado se unen en dobletes discoidales con la región lipófila hacia dentro, son transportadas cerca de la región donde van a captar COL desde los macrófagos, y se comienzan a llenar de éste, inicialmente a través de la ABCA1, y después con COL procedente de los SRB1 y de microsolubilización desde macrófagos; la partícula aumenta de tamaño e intercambia COL por TG con VLDL y con LDL mediante la CETP; ese intercambio la hace tanto susceptible de ser eliminada por el riñón, como de ser más fácilmente captada por receptores hepáticos de apo A-I y E, y SRB1; parte las apo A-I pueden ser recaptadas vía cubilina desde su excreción renal para ser reutilizadas^[24]. Abreviaturas en el texto.

La salida de colesterol para el transporte reverso de células a HDL se realiza o por gradiente químico transmembrana (microsolubilización), o de forma activa por proteínas basurero tipo SRB1 (las mismas que lo captan en hígado)^[22], que son transportadores bidireccionales a través de las membranas, o también por proteínas cassette transportadoras de enlace a ATP tipo A1 y G1 (ABCA1, ABCG1). Ambas colaboran en el relleno de HDL de colesterol y otros lípidos: la ABCA1 inicia la transferencia de de COL a apo A-1 inicialmente vacías^[23], y después ABCG1 completa el relleno de colesterol en las HDL (y de transferir otros lípidos).

Resumidamente el camino de ida del COL arranca en intestino vía quilomicrones o de hígado por VLDL, se transporta por LDL hasta su uso celular o su depósito en tejidos. De su retorno se encarga a HDL hacia hígado que es el órgano que lo elimina a por bilis. Aunque nada es tan sencillo. Las HDL son realmente transportadores de propósito general, que fundamentalmente llevan colesterol, pero que transportan otros lípidos (TG y fosfolípidos FL), enzimas, proteínas de transporte y mediadores de inflamación. Entre ellas la proteína transportadora de los fosfolípidos (PLTP) que hace el intercambio de éstos entre HDL y LDL o lipoproteínas ricas en triglicéridos (TGRL). PLTP contribuye a la maduración de las, y asimismo genera precursores de HDL.

HDL también contiene CETP para intercambiar ésteres de colesterol por TG entre HDL y otras lipoproteínas (en general, con las que llevan apo B: IDL, fracciones remanentes de quilomicrones, VLDL y LDL) madurando las HDL (figura 3). HDL poco cargadas de TG pueden ser eliminadas vía riñón. CETP también existe en LDL, y hace el mismo intercambio con las VLDL. Sin embargo, la presencia de apo F en las LDL frena la actividad local CETP, favoreciendo la actividad en las HDL, que son pobres en apo F^[24].

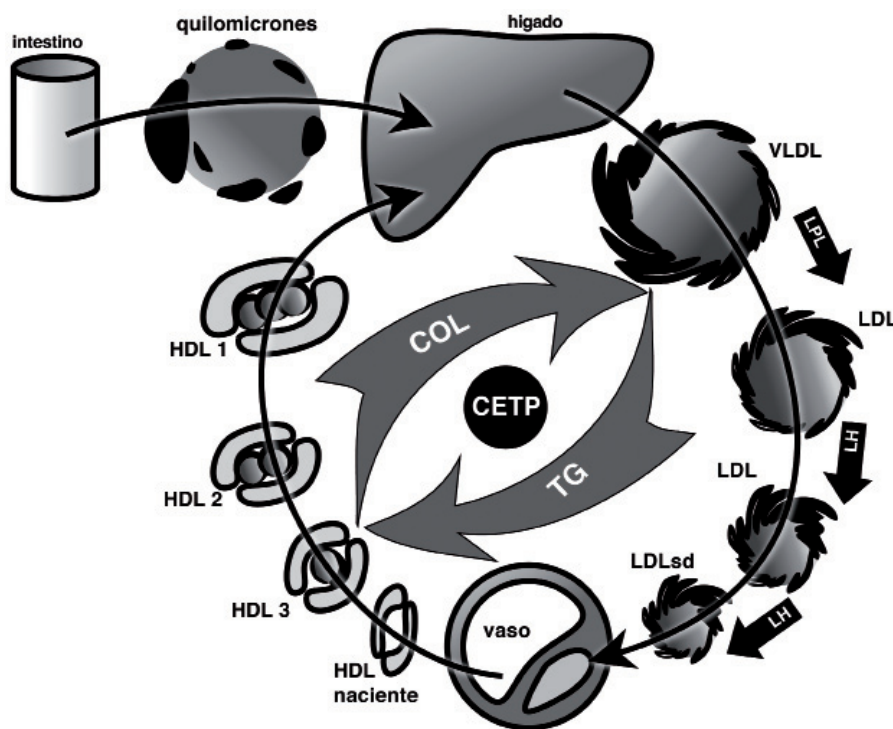


Figura 3. Metabolismo lipoprotéico. VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: lipoproteínas de densidad intermedia, LDL: lipoproteínas de baja densidad, LDLsd: lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas, HDL: lipoproteínas de alta densidad, COL: colesterol, TG: triglicéridos, CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol, LPL: lipoproteinlipasa, LH: lipasa hepática, descripción en el texto.

HDL transporta también LCAT que esterifica colesterol, y que precisa apo A-I para actuar como interfase anfipática. También lleva paraoxonasa (POX) y glutatión peroxidasa, enzimas que intervienen en la hidrólisis de fosfolípidos oxidados (y otras grasas oxidadas, entre ellas posiblemente el colesterol), y son la clave de la actividad antioxidante de las HDL.

Entre las sustancias proteicas que transportan las HDL debemos destacar la sustancia amiloide A del suero SAA. Es una proteína de fase aguda que se induce por las interleucinas 1 y 6 y por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y está químicamente relacionada con el ácido hialurónico. La SAA es un factor quimiotáctico mediador de la inflamación en el tejido graso. De hecho, de sus tres formas químicas, las SAA1 y SAA2 son sintetizadas por el hígado, pero el tipo SAA3 se produce en el tejido graso hipertrofico y/o disfuncionante donde contribuye al reclutamiento de macrófagos (por lo que pueda estar relacionada con la proaterogenicidad del síndrome metabólico SM).

Es posible que la SAA aproxime a las HDL a lugares con proceso inflamatorio activo para que éstas ejerzan un papel antiinflamatorio. Pero se sabe que la SAA desplaza a las apo A-I y A-II de las HDL en inflamación de fase aguda, modificando las cualidades de la HDL, por lo que se postula que pueda convertir a ésta de anti en proinflamatoria, y por ello en proaterogénica^[22].

Otra lipoproteína de interés en el riesgo de ECV es la "lipoproteína (a) pequeña o minúscula" Lp(a). Es una variante de LDL que tiene (junto a la Apo B-100) una apoproteína denominada Apo (a), que es de cadena corta. Esta asociación dificulta el reconocimiento de la Apo B-100 por sus receptores, lo que prolonga la vida de la LDL y se facilita su oxidación. Su concentración en plasma parece estar genéticamente determinada, siendo escasamente variable, por lo que una única determinación en plasma puede, de cierta forma, definir qué plus de riesgo comporta su presencia^[22]. Y es difícilmente modificable mediante fármacos, casi solo por la niacina, y en escaso grado. Las LDL oxidadas (LDLOX) son tremendamente aterogénicas, por lo que están muy relacionadas con el riesgo global cardiovascular.

2.2 CONCEPTO DE DISLIPEMIA Y VALORES LIPÍDICOS NORMALES

Dislipemia es la alteración de la concentración de lípidos en plasma, aunque suele solo referirse al colesterol y triglicéridos. Como el colesterol es la matriz para la síntesis de multitud de hormonas y participa en las membranas de todas las células el metabolismo lo protege especialmente, una determinada concentración en sangre es siempre necesaria.

La relación entre concentración de colesterol plasmático y enfermedad cardiovascular es bien conocida^[26], pero **cuál es la mínima concentración necesaria por el organismo para su normal funcionamiento no**. Las asunciones relacionadas con las concentraciones de colesterol en niños, o en adultos de pueblos no "contaminados por la civilización moderna", realmente tienen escasa evidencia sólida que las soporte (salvo la estrictamente epidemiológica). Existe un gran solapamiento de las curvas de distribución de las concentraciones plasmáticas de colesterol entre las poblaciones sin enfermedad cardiovascular, con enfermedad cardiovascular, incluso entre adultos y niños, e incluso con "pueblos no contaminados". (figura 4)

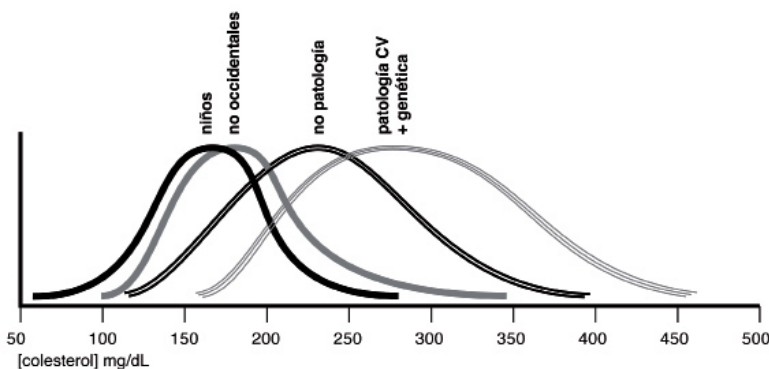


Figura 4. Distribuciones de colesterol en diferentes poblaciones normales y patológicas

De manera que, como **no podemos definir cuales son los dinteles "normales"**, sólo cifras desconsideradamente elevadas son claramente patológicas (como en dislipemias genéticas^[27]). Además, sólo la concentración del colesterol total plasmático (CT) no expresa toda la complejidad del perfil lipídico. De hecho, además de lo anterior es importante distinguir qué parte del colesterol es el que circula como lesivo para las arterias, y qué parte es resultado o va camino del aclaramiento. El primero está representado por el **colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDLc)**, el segundo el ligado a las de **alta densidad (HDLc)**. Además los **TG** también amplían la explicatividad del perfil lipídico. **La presencia de TG elevados está en relación con alteraciones de las VLDL y de las LDL más aterogénicas**. El uso de la electroforesis de lipoproteínas queda frecuentemente restringido a las dislipemias genéticas y no será objeto de descripción.

No habiendo unas cifras consideradas como normales, sí hay unos "objetivos" que han ido variando con el tiempo conforme los consensos han evolucionado en sus criterios. Hoy los objetivos son parecidos en los grandes consensos de prevención cardiovascular: el National Cholesterol Education Program III versión de 2004^[28], el Joint Task Force V sobre prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología de 2012^[29] (el consenso europeo más próximo a este no es tampoco muy antiguo, datando de 2007), y la Guía Europea para el tratamiento de las Dislipemias de 2011^[30]. Resumidos los consensos, en la práctica, se dan tres situaciones:

- Personas sin factores de riesgo (FRCV) (SCORE < 1%) o en prevención primaria con FRCV no severos (SCORE 1%-5%), especialmente con LDLc menor de 190 mg/dL, a los que se debe orientar a una profilaxis dietética y de estilo de vida, intentando llevar su LDLc a los 115mg/dL.
- Pacientes con un factor de riesgo significativamente elevado (LDLc > 190mg/dL, hipertensión severa, tabaquismo severo, etc.) o que su riesgo calculado esté entre en SCORE 5-10%. También los diabéticos (tipos I y II, DMX) sin visceralización, y los insuficientes renales moderados (aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min) Son pacientes que deben igualmente modificar su estilo de vida, y, si es necesario, llevar un tratamiento farmacológico, para conseguir concentraciones de LDLc menores de 100mg/dL.
- Pacientes con ECV en situación de muy alto riesgo (SCORE > 10%, cualquier ECV documentada o interve-

nida, DMX asociada a daño orgánico, o enfermedad renal grave con aclaramiento de creatinina menor de 30 mg/dL), que deben reducir su LDLc a valores menores de 70mg/dL. o al menos reducir la concentración de LDLc a menos del 50% de los valores plasmáticos iniciales o habituales. Para eso el uso de fármacos será la regla.

Las situaciones reales tienen más facetas, pero una excesiva complejidad en la clasificación dificulta valorar o encuadrar rápidamente los casos concretos.

2.2.1 El colesterol ligado a proteínas de baja densidad LDLc

Tabla 2
Objetivos de LDL colesterol

LDLc mg/dL	bajo riesgo o sin riesgo	riesgo medio	riesgo medio o alto, en P1	P2 o equivalente de ECV	muy alto riesgo
NCEP 2007	160	130		100	70
ESC 2011-12	—	115	100	70	
Grupo (texto 2.2 y 5.2)	[A]		[B]	[C]	

NCEP3: National Cholesterol Education Program release III^[28], ESC 2011-12: Fourth & Fifth Joint Task Force on cardiovascular prevention European Society of Cardiology^[30], LDLc: colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad.

Aunque todos los consensos hacen referencia a la cifra de colesterol total, es realmente la cifra del **LDLc el elemento nuclear**. La tabla 2 resume los valores objetivo según los consensos indicados. Se considera en la actualidad que el objetivo fundamental es el LDLc porque ha demostrado tener una relación más directa con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular^[26]. Aún es poco frecuente que se utilice la medición directa del LDLc en clínica, lo habitual es utilizar la **fórmula de Friedewald de 1972**^[31]. Ese cálculo se basa en la concentración de COL total, la de TG totales y HDLc, cuya determinación es técnicamente más sencilla y rentable (figura 5). Friedewald encontró correlación estrecha (hasta RR= 0,95-0,99) hasta LDLc mayor de 860 mg/dL, pero el mismo autor **desaconseja el uso de la fórmula con TG elevado**. Ese problema se plantea en la clínica habitual con la **"paradoja de los triglicéridos"**. Consiste en que cuando los TG se elevan hacen que la cifra de LDLc desciende artificialmente, y eso siendo que los TG elevados son un marcador de que las LDL son más pequeñas y densas, y por tanto más aterogénicas.

a)
$$LDLc_{EST} = COL - HDLc - \left(\frac{TG}{5} \right)$$

b)
$$COL_{noHDL}_{EST} = COL - HDLc$$

c)
$$LDLc_{NLE} = COL - HDLc - 30 \quad 30 = \left(\frac{150}{5} \right)$$

Figura 5. Fórmulas para el cálculo del colesterol LDL. 1) fórmula de Friedewald, 2) colesterol no HDL [valores normales = LDLc+30 mg/dL], 3) LDL estandarizado para TG 150 mg/dL [valores normales, las del LDLc]

Para interpretar valores de LDLc independientemente de concentraciones de TG, se utiliza el **"colesterol-no-HDL"** ^[27] definido como la concentración de CT menos la de HDLc. Sus valores estándar serían los del LDLc sumándoles 30 mg/dL, demostrando tener una estrecha relación con el riesgo cardiovascular RCV (tanta o más que el LDLc). Su uso está escasamente extendido porque induce un confuso que requiere recalibrado de las convenciones que se utilizan habitualmente. Otra simplificación consiste en restar del valor de colesterol-no-HDL los 30 mg/dL, que al fin y al cabo corresponden a una fórmula de Friedewald estandarizada para 150 mg/dL de TG. El valor obtenido sí es comparable con los objetivos LDLc de las diferentes guías, manteniendo al mismo tiempo igual fiabilidad matemática del colesterol-no-HDL. Para mantener las convenciones, sea cual sea el procedimiento que se use, se hace en todo caso referencia al LDLc como parámetro relacionado directamente con el RCV.

2.2.2 El colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad HDLc

Los valores de los consensos para HDLc y su tratamiento en los mismos, hasta ahora, han demostrado el desconocimiento que se tiene de ésta partícula. El hecho de que el HDL sea bastante más que sólo un transportador reverso del colesterol hace que su interpretación vaya más allá de ser el “colesterol bueno” del perfil lipídico^[32].

Epidemiológicamente el HDLc es tanto o más predictor de riesgo cardiovascular que el mismo LDLc. Los beneficios de disponer de un perfil lipídico con HDLc elevado son evidentes, pero esa evidencia en estudios intervención no es tan brillante. Y los dinteles de concentración plasmática normal están muy influidos por evidencias tipo C (opinión de expertos). Se asumen valores superiores a 40 mg/dL en hombres y a 50 mg/dL en mujeres como deseables. Se sabe que valores muy bajos en cualquiera de los dos sexos, en especial próximos a o menores de 30 mg/dL implican un mayor riesgo cardiovascular (RCV)^{[32][33]}. En el otro extremo, valores elevados hasta 60-65 mg/dL aportan protección contra la enfermedad. Sin embargo la interpretación de cifras muy elevadas (espontáneas, o por hiperalfalipoproteinemia familiar) son difíciles de interpretar, en dependencia de si es el transportador lipoproteico el que está primariamente elevado o bien el proceso de carga de ésteres del colesterol en núcleos de apoproteína A-I (deficiencias genéticas de CETP o de LH)^[24].

2.2.3 Los triglicéridos TG

Cifras normales de TG son bien conocidas, aunque su interpretación es discutible, porque forman parte sólo colateralmente del proceso aterogénico en la intimidad de la pared vascular. La evidencia habla de una relación no significativa con el riesgo cardiovascular (RCV), excepto en mujeres y diabetes. Aunque hay factores de confusión: se sabe que existe RCV si el HDLc esta en bajas concentraciones, que coexiste con TG altos. También es conocido que la hipertrigliceridemia postprandial representa un mayor RCV. Además, las partículas plasmáticas que transportan TG (quilomicrones y VLDL, y los remanentes de ambos tras su hidrólisis enzimática) son extremadamente heterogéneas, por lo que el efector de riesgo no está realmente bien definido^[34]. Los valores y pruebas para determinar hipertrigliceridemia postprandial no están adecuadamente normalizados, por lo que no se requiere su determinación sistemática.

Se suponen normales valores menores de 150 a 200 mg/dL^{[26][28][29][30][32][33]}. Más altas se consideran “no normales”. Pero cuando se bajan aisladamente las cifras de TG el riesgo de ECV no está indiscutiblemente probado que decrezca. Aunque se sabe que TG elevados es componente de cuadros metabólicos que incluyen un significativo riesgo cardiovascular, como es el caso del síndrome metabólico (SM)^[35] o la dislipemia del diabético. Se comportaría más que como un cofactor etiológico, como un marcador de riesgo, o bien un determinante diagnóstico del tipo de patología subyacente^[33]. Es cierto que en algunas hipertrigliceridemias (como el déficit genético de LPL) se pueden encontrar concentraciones de más de 500-1000 mg/dL. El problema en estos casos no es el cardiovascular, sino los episodios de pancreatitis^[24].

3 DISLIPEMIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El COL es probablemente el condicionante del entretenimiento del proceso inflamatorio, y un cofactor nuclear en el inicio del mismo, en el que factor fundamental en la hidrodinámica vascular es la fuerza de cizalla (shear stress) que ejerce el flujo turbulento de la sangre en determinados lugares del árbol arterial. El flujo sanguíneo en el eje vascular es habitualmente laminar, y su velocidad se reduce gradualmente desde el centro hasta las paredes, manteniendo una escasa fuerza de rozamiento sobre las paredes, continua y con un vector prácticamente paralelo a la misma. En las bifurcaciones, y tras las curvas pronunciadas de los vasos, se forman turbulencias. Esas turbulencias provocan zonas de baja presión localizadas, con un vector que ya no es paralelo a la pared, sino que está angulado respecto de la misma. Eso podría arrancar las células intimaes (algo que ocurre con escasa frecuencia, desendotelizar la pared vascular), pero que rompe el contacto entre las células (figura 6). Se distorsiona el sistema de mensajería paracrino de enlace entre células, normal en la función endotelial. Eso pone en marcha una serie de mecanismos, como una reacción íntimo - subintimal de reparación que aumenta el grosor de la pared cerca de la turbulencia. Ese y otros mecanismos provocan una

Dislipemia y enfermedad cardiovascular

Emilio Luengo Fernández

alteración de la función normal del endotelio (disfunción endotelial DFE) que será parte fundamental del proceso biopatológico de la aterosclerosis. La presión arterial forma parte de los componentes físicos intravasculares, de forma que la hipertensión (HTA) es un elemento patogénico endotelial. Y no sólo por fuerzas de cizalla o tensión parietal, sino también por interferencia de sustancias que forman parte de la cascada biopatológica de la misma HTA.

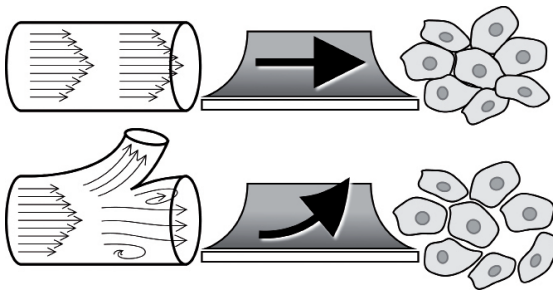


Figura 6. Fuerzas de cizalla. Hilera superior: flujo laminar, fuerza paralela a la pared del vaso, endotelio con correcto contacto intercelular. Hilera inferior: turbulencias en curva y bifurcación, fuerza en ángulo desde pared, células endoteliales separadas o perdidas.

La pared vascular y el endotelio que la tapiza están encargados de contener las fuerzas hidrodinámicas. Las células del endotelio se disponen conforme al flujo laminar, y por contra ante flujos no laminares su disposición se desorganiza dificultando el buen contacto entre células^[36]. La unión de las células endoteliales es fundamental porque es barrera selectiva para el paso de sustancias y partículas de la sangre a su través, así como la de regular la adhesión a la pared de sustancias, partículas y células, la agregación plaquetaria, la trombosis y la fibrinólisis (figura 7). El tono vascular y la hipertrofia y/o proliferación de células en la pared vascular está también regulada en buena parte por el endotelio^[36]. De la unión intercelular se encargan unas proteínas en la pared celular endotelial, que también se encargan del agarre a la matriz subendotelial. Esas proteínas están relacionadas con las integrinas, y participan también en la adhesión plaquetar a la pared vascular desendotelizada. La VE-Caderina es una de ellas, y ancla células entre sí, y tiene una parte intracelular conectada con las fibras contráctiles de actina. También participan en la unión intercelular moléculas tipo PECAM (Platelet and Endothelium Cell Adhesion Molecules, de la familia de las inmunoglobulinas) y JAM (Junction Adhesion Molecules). Además el flujo no laminar per se es capaz de activar la expresión de genes tanto para la síntesis de moléculas de adhesión como de sustancias proproliferativas (PDGF, FGF) por la activación de factores transcripcionales (especialmente el factor nuclear kappa-B NF- κ B, Egr-1, c-Jun, c-Fos).

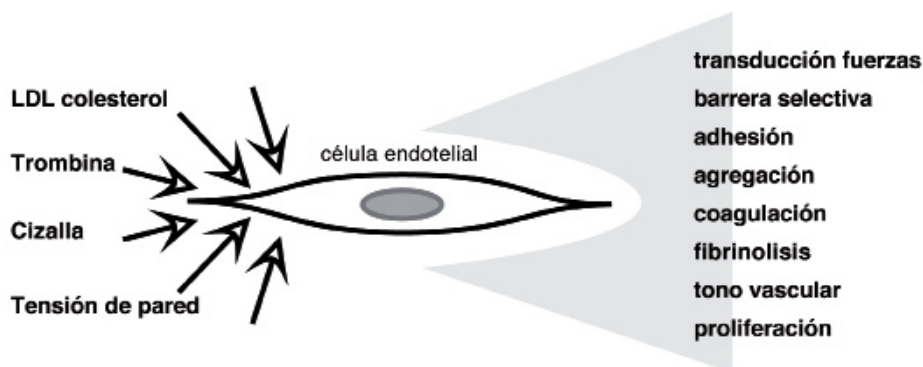


Figura 7. Funciones de la célula del endotelio en su entorno humoral.

Cizalla y tensión parietal afectan la unión intercelular, igual que un LDL plasmático elevado^[36], y también procesos de la cascada de la coagulación vía trombina, por alterar la entrada de calcio en la célula endotelial. El calcio estimula la contracción, lo que favorece también el mal contacto intercelular (recordar que la VE-Caderina se ancla a fibras de actina a través de α - y β -cateninas). Todo ello aumenta la permeabilidad y disfunción y endotelial.

Dislipemia y enfermedad cardiovascular

Emilio Luengo Fernández

El procedimiento biológico pensado para la reparación vascular de las alteraciones que induce la hidrodinámica sanguínea se vuelve contra la misma pared cuando está entretenido por factores terceros. Al desconectar sus desmosomas, células endoteliales vecinas evierten y muestran las proteínas de adhesión como receptores de enlace, que se comportan como quimioattractores. Igualmente células endoteliales expresan en su superficie proteínas quimiotácticas que intentan atraer otras células para colaborar en el proceso reparativo. Esas son **proteínas CAM** (cell adhesion molecules) y pertenecen a dos grupos: **las selectinas (E-, P- y L-selectinas)** y **las inmunoglobulinas: ICAM (intercellular CAM), VCAM (vascular CAM), y PECAM**. Esas moléculas reducen la disponibilidad de NO (óxido nítrico) ambiental, entre otras causas por una regulación a la baja de la ENOS (NO sintetasa endotelial).

Las partículas LDL penetran la región subendotelial valiéndose del endotelio alterado (por ellas mismas) donde pueden oxidarse. La oxidación del LDL se vale de la presencia de especies reactivas de oxígeno (moléculas con radicales libres de O₂, RLOX), una de cuyas fuentes está en relación con la hipertensión HTA. En la HTA la activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) facilita la presencia de RLOX porque la angiotensina II (AT2) activa el complejo enzimático de pared celular llamado nicotinamida adenin-dinucleótido-fosfato oxidasa (NADPHox) que hace que se libere anión superóxido (cuya misión es destruir sustancias y agentes en los fagosomas, lo que sería realmente una función defensiva). Esa producción sobrepasa la capacidad de detoxicar RLOX que posee el NO (óxido nítrico), aumentando el stress oxidativo (el exceso de radicales libres de oxígeno que la superóxido dismutasa SOD no es capaz de controlar. Los RLOX reaccionan con el NO produciendo **peroxinitritos, que pueden protonarse pasando a ácido peroxinitroso, que libera radical hidroxilo, también fuertemente oxidativo). Los RLOX oxidan sustancias en su proximidad, las LDL entre otras (de nuevo un fracaso de otro mecanismo tisular normal de defensa)^[37]. De esa forma aparece en el subendotelio LDL oxidada (LDLOX) que es un fuerte factor inductor de inflamación, y además también regula a la baja la ENOS.**

La reacción a la cizalla-tensión atrae células reparadoras de estirpe plaquetaria y monocitaria. Las plaquetas se agarran a la matriz fibrosa de la superficie desendotelizada (colágeno, laminina, fibrospodina, fibro- y vitronectina, con el concurso de Factor von Willebrand) y entre sí con fibrinógeno, creando un trombo agregacional reparador. Los monocitos en la corriente sanguínea con una menor velocidad conforme están más cerca de las paredes, rodando por su superficie se fijan a las moléculas de adhesión, y se interiorizan al espacio subendotelial, con la misión de colaborar en la reparación.

En ese ambiente subendotelial se inicia un proceso inflamatorio transformando monocitos en macrófagos, que se encuentran con partículas de LDLOX, y proceden a su fagocitosis para eliminarlas. El LDLOX del subendotelio reacciona con la matriz fibrosa prolongando su depósito local, y siendo muy aterogénico induce cambios en la expresión de sustancias diversas:

- **Regulando a la baja:**
La ENOS (NO sintetasa endotelial), lo que aumenta el stress oxidativo local
- **Regulando al alza:**
Moléculas de adhesión CAM, factores quimiotácticos MCP1 (proteína quimiotáctica monocitaria tipo 1) e IL-8 (interleucina 8), PAI1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), Factor Tisular y la actividad de factores de transcripción como protooncogenes (c-Fos, c-Jun, etcétera), todo ello facilita la llegada de más células inflamatorias
- **Efecto proinflamatorio sinérgico con IL-1 (interleucina 1) o el TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), facilitando esta segunda la apoptosis de las células implicadas en los procesos de inflamación**

Los macrófagos se van cargando progresivamente de colesterol oxidado, que es difícil de transformar en otra cosa, por lo que se acumula. Llega a ocupar buena parte del citoplasma del macrófago, y al microscopio se observa como una célula espumosa, en la que las gotas de lípido forman vacuolas que simulan las pompas de la espuma, y en ocasiones el colesterol cristaliza (algo que ya fue descrito por Anitschkow^[2]). **El incremento de la acumulación lipídica facilita que el macrófago pueda tender a la apoptosis.** Si eso ocurre, libera el colesterol otra vez al espacio subendotelial, que sigue siendo irritante, entreteniendo el proceso inflamatorio.

El macrófago expresa en su superficie (y también libera cuando apoptotiza) sustancias proinflamatorias, metaloproteasas (MMP diversas, que son endoproteasas que requieren la activación por otras [metalo]pro-

Dislipemia y enfermedad cardiovascular

Emilio Luengo Fernández

teasas o agentes cootrópicos porque se segregan como proenzimas [zimógenos], y actúan en presencia de zinc, menos frecuentemente de cobalto), así como interleucinas IL, y otras citokinas que entretienen el proceso. Además de moléculas de adhesión y proinflamatorias, también en el proceso inflamatorio participan factores de crecimiento (PDGF platelet derived growth factor, EGF epidermal growth factor, FGF fibroblasts growth factor), que han colaborado en la transformación de los monocitos, y que promueven la proliferación de éstos, y también de las células musculares lisas (CML) emigradas de las capas profundas. Las [metalo]proteasas participan en la ruptura de la integridad de la membrana separadora entre íntima y media vasculares, lo que permite que migren CML al subendotelio. Éstas podrían transformarse a macrófagas para colaborar en el proceso inflamatorio con el concurso de factores de crecimiento, evocados por el endotelio y por los mismos macrófagos.

Si se mantiene el aflujo de LDL cargadas de colesterol desde el plasma, el proceso tesaurosmótico se entretiene, y consecuentemente el inflamatorio también. La resultante es un acúmulo de colesterol embebido en la matriz fibrosa subendotelial y en macrófagos espumosos en igual territorio. Esa isla de grasa (core lipídico) está infiltrada y envuelta en una capa de tejido inflamatorio, que hacia el exterior de la arteria limita con la membrana basal entre subendotelio y lámina media, y hacia el interior con la capa celular endotelial disfuncionante. Esta llamada lesión ateromatosa es altamente inestable, porque los procesos proteolíticos de la inflamación hacen que la superficie hacia el interior del vaso sea friable y prona a romperse por las fuerzas de cizalla del flujo sanguíneo. La ruptura hacia el interior del vaso expone la lámina inflamatoria altamente protrombótica a la corriente sanguínea. Sobre ella rápidamente se depositan plaquetas atraídas por las moléculas quimiotácticas y por la fibra desnuda. Los agregados de plaquetas pronto crecen y forman un trombo fresco que puede o no ocluir el vaso, aunque teleológicamente estuviera dirigido a proteger esa superficie cruenta. Clínicamente sería un episodio patológico isquémico agudo.

Por otra parte el mantenimiento del proceso inflamatorio hacia el exterior del vaso contacta con la lámina basal, las proteasas en ese microambiente la rompen. Los factores de crecimiento (VEFG vascular endothelial growth factor, FGF y PDGF) que han aparecido consecuencia del proceso inflamatorio estimulan la migración, proliferación y transformación blástica de las CML. De igual forma facilitan la invasión de pequeños vasos sanguíneos neoformados (neangiogénesis) desde la capa media muscular. Esos neovasos y la migración y proliferación fibroblástica, que invadiría la región rica en colesterol de la lesión van a estabilizar la lesión al hacer que la coraza que protege el core se haga resistente a fuerzas hidrodinámicas intravasculares. Sería una lesión estable.

Aparte de aportar fibras, la entrada de neovasos ayudaría a la eliminación de colesterol por colaborar al transporte reverso del mismo. Es necesario que las partículas de apo A-I o apo E de las HDL listas para cargarse de colesterol alcancen la intimidad de la lesión, y ésta es una forma de hacerlo. El papel de HDL es complejo, y aún no del todo bien comprendido. Como es un transportador reverso de colesterol se le relaciona de forma habitual con la eliminación de colesterol de la lesión para ser transportado al hígado y eliminado. Sin embargo es cierto que es también un transportador directo de otras sustancias. Algunas de ellas implicadas en el proceso inflamatorio.

Los TG aparentemente no están como tales implicados en las lesiones ateromatosas. Sin embargo cuando existen más TG en plasma, como ocurre en el síndrome metabólico, las partículas de LDL suelen ser de menor tamaño y mayor densidad (LDLsd), que se sabe que es más fácil que pasen a subendotelio y son más susceptibles de ser oxidadas. Otras partículas transportadoras de lípidos pueden penetrar en el subendotelio además de las LDL^[34], entre ellas las VLDL y las residuales de quilomicrones. Todas éstas son agregados complejos ricos en TG. Pero no se ha demostrado que TG cotransportados por esas partículas participen en la expresión de metaloproteasas (o citokinas) en la intimidad de la pared vascular, como sí parece ser que ocurre en otros territorios del organismo, en los que los TG acumulados por células para su uso como base energética, si están en exceso, alteran los mecanismos homeostáticos de la célula que los contiene (tejido adiposo o miocardiocitos).

Las paredes de las arterias no son los únicos lugares que se ven afectados por los factores de riesgo, entre los que la dislipemia juega un papel clave. Dentro de la ECV se incluyen tanto la enfermedad coronaria, como la arteriopatía periférica, la enfermedad cerebrovascular y carotídea, y la enfermedad aórtica ya sea como ateromatosis o como aneurisma aórtico. Se ha postulado que la enfermedad aórtica valvular no es solamente

dependiente de la edad sino que también es dependiente de la presencia de FRCV. Los estudios directos o epidemiológicos, que son escasos, sugieren que **el colesterol tiene una relación con el desarrollo de la valvulopatía aórtica, pero es pobre en intensidad** [38]. **La concentración de Lp(a) o de HDLc estaría más relacionada con la enfermedad valvular aórtica que el mismo LDLc.** En todo caso, los estudios de intervención se han saldado sin éxito, por lo que el concepto cartesiano causal no se cumple, si acaso la dislipemia sería un marcador de riesgo para desarrollar la enfermedad, no un factor cocausal^[39].

4 DISLIPEMIA, RIESGO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El papel del colesterol en la biopatología de las enfermedades cardiovasculares es clave porque el proceso inflamatorio gira alrededor suyo: aunque no sea el iniciador, no sea el inductor de episodios agudos, o no sea el factor exclusivo de avance en la enfermedad, **la ausencia de depósito de colesterol en las lesiones ateromatosas no existe.** La enfermedad vascular resultante de la ateromatosis es, por tanto, función de colesterol. **Aunque la dislipemia no es la etiología de la ateromatosis, con bajas concentraciones de colesterol la probabilidad de la ateromatosis es baja.**

Las dislipemias como cofactor etiológico pueden ser secundarias (a otra enfermedad) o primarias (en las que la hay una alteración del metabolismo del colesterol: síntesis, absorción, utilización, catabolismo o eliminación).

4.1 DISLIPEMIAS SECUNDARIAS

Las dislipemias secundarias son las que aparecen en el curso y como consecuencia de otra enfermedad, que, afectando al metabolismo lipídico, altera las cifras en sangre del colesterol y las lipoproteínas. Se pueden enumerar algunas como:

4.1.1 Hipotiroidismo

La hipercolesterolemia del hipotiroidismo, en la que la hipofunción del metabolismo tiroideo, **con reducción de receptores LDL y de actividad LPL**, hace que LDLc se acumulen en sangre. Las cifras de colesterol suelen ser más sensibles a la corrección de la función tiroidea que al mismo tratamiento hipolipemiente.

4.1.2 Hepatopatías

En las hepatopatías suele haber una elevación de LDL, más evidente en fases avanzadas de cirrosis (menos en fases iniciales), en hepatopatía alcohólica y en la colostasis. El HDLc que está elevado en fases iniciales de la cirrosis, disminuyendo en la fase avanzada y otras hepatopatías severas. Es también frecuente observar una elevación de las cifras de TG. Los múltiples mecanismos implicados son variables con la evolución de la enfermedad.

4.1.3 Nefropatías

En las nefropatías, especialmente **nefrosis**, hay aumento de VLDL e IDL tanto por falta de actividad de la LPL como por sobresíntesis (consecuencia de la hiperinsulinemia), y disminución de HDLc por **malfunción de la LCAT**, con aumento del CT y TG. Se observa igualmente una elevación de la quilomicronemia postprandial. Su diagnóstico viene orientado por el deterioro funcional del riñón.

4.1.4 Acromegalia, Síndrome de Cushing

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se da en la acromegalia y en el Síndrome de Cushing. En estas entidades hay una gran cantidad de ácidos grasos libres en sangre, y una consiguiente sobreproducción de TG y VLDL.

4.1.5 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (especialmente en la tipo 2, aunque también en la tipo 1 con albuminuria), ante un mal uso de la insulina en la periferia, se produce un aumento de TG por sobreproducción, consecuencia a su vez del exceso de ácidos grasos libres, como resultado de consumo de sustratos grasos. La glicosilación que ocurre en las apo B-100 de las LDL hace que estas acoplen mal a sus receptores hepáticos LDLr. Como consecuencia de ello se eleva el LDLc en sangre aunque quizá es menor en las diabetes no tratadas con insulina. Se observa también un descenso de la concentración de HDLc.

4.1.6 Alcohol

La ingesta de alcohol hace aumentar la cantidad de acetato consecuencia de su metabolismo, a través de la catalasa y la alcohol - deshidrogenasa (ALDH), lo que interfiere con la oxidación de los ácidos grasos en el hígado. La consecuencia es que se produce un aumento de TG. Esa elevación es especialmente significativa en las personas con toma reiterada y prolongada de alcohol. El proceso puede también llegar a hacer que aumente la cantidad de quilomicrones, especialmente en el periodo postprandial^[40]. El alcohol produce también una liberación de catecolaminas, y cuando es tomado en cantidades apreciables, promueve la lipólisis. Consecuencia de lo anterior es que el hígado sintetiza (otra vez) mayor cantidad de TG. En esas circunstancias pueden alcanzar concentraciones considerables. Sensus contrario, este mal perfil lipídico inducido por la toma de alcohol en cantidades reiteradas y elevadas contrasta con el aumento de las HDL₂ que se observa cuando la toma de alcohol es moderada (hasta de 20 a 30 gramos por semana).^[41]

4.1.7 Dieta y dislipemias

Aunque la dieta contribuye en grado menor a la concentración de colesterol plasmático, es necesario tener en cuenta su influencia en las variaciones del perfil lipídico. La quilomicronemia postprandial, sistemática o frecuente si hay resistencia a la insulina (RI) y/o síndrome metabólico (SM) es elevada y muy prolongada (formas o cuadros relacionados con la diabetes mellitus tipo 2, DM2).

La ingesta de ácidos grasos con la alimentación (los triglicéridos son los componentes fundamentales de la llamada grasa de la dieta) en general regula a la baja los receptores de LDL. La consecuencia esperable es que la cantidad de LDLc en sangre aumenta (porque no son suficientemente captados por hígado). Eso ocurre especialmente en el caso de los ácidos grasos saturados (SAFAs) en la dieta (excepción hecha del ácido esteárico, que es un octadecanóico que nuestro organismo es capaz de transformar en monoinsaturado). En el caso de los ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs, de los que el representante fundamental es el ácido oléico, que es un omega-9-octadecamonoeno) ocurre justo lo contrario, o sea, una menor regulación a la baja de los receptores de LDL (LDLr), y por tanto se reduce la concentración de LDLc en sangre. En el caso de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) se produce una disminución de las VLDL (y de los TG transportados por ellos), asociado a una reducción de la producción de HDL y por lo tanto su concentración en sangre.

El colesterol de la dieta como tal procede en su mayor parte de alimentos de origen animal. Pero en los alimentos vegetales existen sustancias químicamente relacionadas con el colesterol, llamados esteroides vegetales o fitosteroides^[42]. Su estructura química contiene el mismo cuádruple anillo fenantrénico del colesterol, pero los radicales colgados del mismo son distintos a los de origen animal. En la biología humana los fitosteroides y fitostanoles (generados a partir de hidrogenación y posterior esterificación con ácidos grasos) compiten por el colesterol no solo en los procesos de absorción sino también en el ciclo de esterificación por LCAT en la pared intestinal. Con ello reducen la absorción del colesterol, lo que se puede usar en terapia^[43].

4.2 DISLIPEMIAS PRIMARIAS

Son las que la enfermedad afecta a la síntesis, absorción, utilización, catabolismo o eliminación del colesterol. En su gran mayoría son de origen genético, transmisible, y su frecuencia de aparición en la población general, si bien es de difícil determinación por lo abigarrado del grupo patológico, no es despreciable^[27]. Algunas de las más representativas son:

4.2.1 Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar monogénica (FH), cuya forma homocigota es poco frecuente, pero la heterocigota puede ser tan frecuente como un caso cada 500. Tiene herencia codominante autosómica, y se caracteriza por una elevada concentración de LDLc, xantomas tendinosos y aparición precoz de ECV (especialmente coronaria). Corresponde al grupo IIa de la clasificación de Fredrickson (tabla 3). Su expresión es usualmente resultado de un defecto en el receptor de LDL (LDLr en 19p13.1-13.3 [44], con más de 800 mutaciones, consultable en <http://www.ucl.ac.uk/fh>). No es la única alteración capaz de producir un fenotipo similar, pero sí la más frecuente. Las cifras pueden alcanzar o superar los 400 mg/dL de colesterol total, y los 250 mg/dL de LDL. Las cifras de los homocigotos son muy superiores, igual que la precocidad y severidad de la enfermedad arterial. El diagnóstico familiar y el genético por nuevas tecnologías de análisis de ADN son la constatación definitiva de la enfermedad, que deben orientarse por el entorno geográfico del paciente y su familia.

Tabla 3
Clasificación de Fredrickson (modificación OMS)

Tipo	Aspecto del suero	Partícula elevada	Colesterol	Triglicéridos	Asociaciones clínicas
I	Sobrenadante cremoso	Quilomicrones	Normal	Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de LPL* • Déficit de ApoC-II
IIa	Claro	LDL	Muy alto	Normal	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrosis • Hipotiroidismo • Hipercolesterolemia familiar • Hipercolesterolemia poligénica • Hiperlipemia familiar combinada
IIb	Claro	LDL VLDL	Muy alto	Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipemia familiar combinada
III	Turbio	IDL	Alto	Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Disbetalipoproteinemia
IV	Turbio	VLDL	Normal Alto	Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Hiperlipemia familiar combinada • Hipertrigliceridemia familiar • Hipertrigliceridemia esporádica
V	Turbio con sobrenadante cremoso	Quilomicrones VLDL	Alto	Muy alto	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad, IDL: lipoproteínas de densidad intermedia, LDL: lipoproteínas de baja densidad, LPL: lipoproteinlipasa.

4.2.2 Apolipoproteinemia B-100-defectuosa familiar

La apolipoproteinemia B-100-defectuosa familiar presenta una anomalía en la parte de la apo B que le permite ser reconocida y captada por el receptor de LDL (el ligando a LDLr), por lo que se acumula en sangre con elevaciones significativas del colesterol, aproximadamente 400 mg/dL. Frecuente en regiones de Europa central aunque rara en países mediterráneos [45]. Presenta un fenotipo parecido a las anomalías del receptor de LDL descritas anteriormente, y su diagnóstico es genético.

4.2.3 Hiperalfalipoproteinemia familiar

La hiperalfalipoproteinemia familiar con HDL muy alto, resultado de la mutación del gen que codifica CETP. El HDL₂ aumenta en plasma (a costa de HDL₃). También se puede producir por un incremento en la síntesis de la apo A-I. Tienen HDL hasta superiores a 200 mg/dL. Contrariamente a la hipercolesterolemia familiar, esta anomalía no genera un aumento del riesgo cardiovascular.

4.2.4 Hipertrigliceridemias primarias

Las hipertrigliceridemias primarias, de las que se pueden destacar tres. La **hipertrigliceridemia familiar** es una anomalía autosómica dominante y tiene una prevalencia que roza el 1% de la población. Presentan **gran aumento VLDL**, consecuencia de una hiperproducción de TG en hígado y un deficitario catabolismo de VLDL. Presenta TG en plasma entre 200 y 500 mg/dL, VLDL alta y HDL baja, con colesterol no significativamente elevado, con distribución familiar vertical. Puede conllevar HTA, DM2, hiperuricemia, y tendencia a la obesidad (asemejándose a un SM).

Otra hipertrigliceridemia primaria es el **déficit de lipoproteinlipasa**, es una enfermedad rara (prevalencia de 0,1 por 100 000), con herencia autosómica recesiva, produciéndose mutaciones de la LPL, de las que hay más de 40^[46]. **Clínicamente muestra elevada concentración de quilomicrones en sangre no metabolizados por ausencia de LPL, hepatoesplenomegalia y episodios de pancreatitis**. Hay una alta concentración de TG (más de 500 mg/dL o 1000 mg/dL, a veces más de 4000 mg/dL). **Su suero corresponde a los grupos I y V de Fredrickson**, dependiendo de la concentración de VLDL. Hay homo y heterocigotos, con actividad LPL normal o disminuida en diferentes tejidos, con diferentes perfiles lipídicos en sangre. La enfermedad puede deberse también a la presencia de un inhibidor plasmático de la LPL.

El **déficit de apolipoproteína C-II** es la tercera hipertrigliceridemia primaria, se transmite con herencia recesiva, por ello solo son clínicamente detectables los sujetos homocigotos, es similar al déficit de LPL aunque más leve.

4.2.5 Disbetalipoproteinemia familiar

La disbetalipoproteinemia familiar **representa el grupo III** de Fredrickson, con **alta concentración de IDL**, que conforman **banda llamada beta** de la electroforesis de lipoproteínas. Con unos 20 casos por 100 000, se hereda de forma autosómica recesiva en su variante más frecuente, que es la ligada a **presencia de formas atípicas de apolipoproteína E-2 (apo E-2)**^[47]. La presencia de esta apolipoproteína anómala no es factor suficiente para dar patrón de dislipemia, ni siquiera en casos de homocigotos, porque el organismo es capaz de retirar de la circulación las partículas residuales del metabolismo de los quilomicrones valiéndose de los macrófagos. Necesita de alguna otra circunstancia asociada, como puede ser una dislipemia secundaria o la presencia de hipercolesterolemia poligénica o dislipemia familiar combinada, para que sea detectada apropiadamente. Raramente tienen xantomas cutáneos en zonas de roce y pliegue, especialmente en las manos. Presenta elevaciones importantes de colesterol y triglicéridos, y clínicamente presentan enfermedad cardiovascular y los estigmas propios de la otra enfermedad acompañante.

4.2.6 Hipercolesterolemia poligénica e hiperlipemia familiar combinada

La hipercolesterolemia poligénica y la hiperlipemia familiar combinada son dos formas primarias de dislipemia que pueden heredarse de forma poligénica, aunque en la forma familiar combinada es más frecuente la herencia autosómica dominante. La hipercolesterolemia poligénica no tiene los caracteres de severidad de la monogénica, pero mantiene LDLc alto y mayor frecuencia de ECV. **Es probable que la mayoría de las hipercolesterolemias de la población en general tengan este rasgo**^[48]. Son pacientes con **fenotipo de Fredrickson IIa**.

La **hiperlipidemia familiar combinada puede mostrar fenotipos IIa, IIb y V**^[49], con elevaciones de LDLc (que no suele alcanzar 250 mg/dL) y de TG (frecuentemente más de 200 mg/dL pero sin acercarse a la hipertrigliceridemia familiar o los déficits de LPL). Los mecanismos que subyacen en la dislipemia combinada son la síntesis inapropiada de apo B y de las VLDL, y también una alteración de los mecanismos de lipólisis en el metabolismo de las lipoproteínas. Las LDL que se acumulan son frecuentemente pequeñas y densas LDLsd. Clínicamente está en estrecha relación con la enfermedad cardiovascular, observándose frecuentemente la presencia de anomalías asociadas a la disfunción endotelial y resistencia a la insulina: obesidad, hipertensión, hiperuricemia, disglucosis, e hiperlipemia postprandial. Como la causa de esta anomalía aún no es bien conocida el diagnóstico se hace por clínica, estudio familiar y análisis. Igual que la hipercolesterolemia poligénica, es posible que ésta sea una patología que esté implicada en buena parte de los pacientes que son vistos en la clínica diaria.

4.2.7 Otras

Otras entidades patológicas que tienen un carácter hereditario son la **hipo- y abetalipoproteinemia** en las que está afectado el metabolismo de síntesis de LDL, presentando cifras bajas de colesterol y TG. Sin embargo tienen una larga y severa serie de anomalías de desarrollo que se producen por la menor cantidad de colesterol disponible para la síntesis de membrana celular, hormonal y biliodigestiva. También son escasos los casos de **hipoalfalipoproteinemia genética** que se expresan en una evidente falta de HDLc, con consecuencias en el riesgo cardiovascular por mal transporte reverso. La pueden provocar diversos síndromes: el **déficit de lecitín colesterol acil transferasa LCAT**, la **enfermedad de Tangier** (o hipoalfalipoproteinemia familiar, es una tesaurosismosis producida por un defecto en la síntesis de ABCA1), el **déficit de apo A-I o la presencia de variantes de la apo A-I** (alguna de ellas, como la Milano, tienen una muy baja tendencia a la ECV). Hay formas familiares de herencia autosómica y también secundarias (a tabaquismo, sedentarismo, obesidad o diabetes).

5 TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

Sólo a final de los años 80 del s. XX hemos dispuesto de fármacos que controlan eficazmente el colesterol, sin grandes efectos secundarios. En la actualidad no es tanto poder bajar el colesterol, que podemos hacerlo con razonable eficacia con las terapias de las que disponemos, sino que tenemos que centrarnos en...

- A. **"Hasta dónde bajar las cifras de colesterol"** refiriéndose no solamente a la seguridad terapéutica, sino también a la eficiencia (o coste-efectividad). Los consensos vigentes^{[28][29][30]} marcan umbrales que deben superarse para obtener la adecuada protección (apartado 2.2, tabla 2), pero no dan valores mínimos o extremos (por demasiado bajos) que pudieran representar un peligro. Y como disponemos de herramientas para poder reducir mucho el colesterol (LDLc), realmente hoy por hoy no tenemos una cifra de COL "por debajo" de la que estemos seguros que aumente el riesgo.
- B. **"Cuándo hay que bajar el colesterol"**, porque la frontera entre la prevención primaria y secundaria, antes tan clara, es ahora borrosa: equivalentes de enfermedad coronaria: diabetes, enfermedad aórtica, carotídea o vascular periférica o enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica^{[29][30]}. Cada uno de ellos representa una expresión distinta de un mismo proceso morboso: la enfermedad ateromatosa. Algo parecido a lo que pasa con otros procesos no directamente relacionados con la ateromatosis, pero con un lugar final común con ella, como es el caso del síndrome metabólico.
- C. **"Qué lípidos modular"**, o lo que es lo mismo: qué lípidos son los que forman parte de la constelación causal de la ateromatosis, y cuáles son solamente marcadores de enfermedad. Dado que, como más adelante se describe, disponemos de herramientas tan eficaces en tratar LDLc, qué es más beneficioso, si sólo frenar LDLc o modular también HDLc y/o TG.
- D. **"Qué beneficio se obtiene de frenar la dislipemia"**, tanto en el plano cualitativo como en el cuantitativo. Se trata de si realmente estamos o no haciendo bien intentando frenar una dislipemia con el fin de frenar una posible enfermedad cardiovascular consecuente. Las tablas de riesgo aceptadas, tanto el SCORE europeo^{[29][30]} como el cálculo de Framingham del NCEP-III^[28] hacen referencia a personas en seguimiento prospectivo para nueva ECV. Pero los datos en el caso de enfermedad ya instaurada o, aún más, de enfermedad subclínica o equivalente coronario, no son tan evidentes, aunque dispongamos ya de tablas de riesgo publicadas para prevención secundaria^[50]. Los grandes estudios multicéntricos controlados son sólo válidos para las poblaciones estudiadas en ellos. Para los demás pacientes son solamente una guía o una buena orientación. La transferencia de la información de un gran estudio a la clínica diaria no es directamente posible si el paciente no encaja adecuadamente con el perfil del paciente del estudio.
- E. **Por último "con qué tratar"**, puesto que la terapéutica dispone ahora de muchos fármacos y procedimientos para hacerlo, pero no todos son igual de eficaces o eficientes. En todo caso, desde el punto de vista práctico los fármacos y demás herramientas terapéuticas deben ser usados, por lo que describiremos los mismos, haciendo referencia a su eficacia, ventajas e inconvenientes.

5.1 HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS

No solamente son fármacos sino cualquier procedimiento capaz de frenar colesterol o modular el perfil lipídico del paciente o persona en riesgo que consulte por ello.

5.1.1 Dieta

El comienzo de la teoría lipídica arranca precisamente del hecho de que una dieta rica en colesterol hacía aparecer aterosclerosis (apartado 1). El conocimiento actual nos indica que la dieta sólo es parte del problema, y la mayor carga de riesgo lo genera el colesterol procedente de síntesis endógena. No obstante ello las publicaciones hacen referencia a que una dieta correcta en calorías, baja en grasas animales, rica en grasas monoinsaturadas, fibra, y antioxidantes, es eficaz en frenar el riesgo. Las evidencias publicadas sobre la “dieta mediterránea”^[51] tanto desde el punto de vista epidemiológico como de intervención^[52], han hecho que todas las guías de práctica clínica introduzcan la dieta como un modulador lipídico o como un factor corrector del riesgo^{[27][28][29][30]}. En todo caso, la eficacia de la dieta como único corrector del perfil lipídico es muy limitada^[30]. Y todavía es más difícil hacer cambiar de forma estable los hábitos alimenticios a pacientes y personas no enfermas. Todo tratamiento lipídico lleva asociada la modulación de la alimentación del sujeto. Sin embargo no hay evidencias sólidas de diferencias en cuanto a riesgo CV si junto a un tratamiento medicamentoso correcto se lleva o no una dieta adecuada. Es probable que una dieta y un cierto estilo de vida llevados durante toda la vida de las personas haga que poblacionalmente se tenga menos riesgo, pero que la modificación individual de la dieta no sea tan eficaz.

5.1.2 Ejercicio

También el ejercicio tiene un efecto doble, corrector del riesgo y modulador del perfil lipídico. De hecho las evidencias de que **el ejercicio reduce el LDLc y eleva el HDLc** son muchas. Y el ejercicio es otro de los elementos que acompaña a toda indicación de las guías de práctica clínica para corrección del riesgo individual. Lo que no está bien definido es la cantidad y la calidad o tipo de ejercicio a realizar. Las publicaciones son variadas en sus resultados, pero todas son positivas en el sentido de que los cambios son favorables. El problema radica en que el ejercicio es muy difícil de medir, y el gesto deportivo que ejecuta la persona que lo hace es muy variable. Por ello una misma especialidad deportiva puede tener diferentes comportamientos en cuanto a la cantidad y tipo de ejercicio realizado dependiendo de cuándo, cómo y quién lo realiza. Por tanto es necesario indicar al paciente o persona en riesgo la necesidad de hacer ejercicio, aunque no podamos indicar cuál y cuánto. Es probablemente más eficaz como controlador del riesgo cuando se practica de forma habitual que como modulador de lípidos.

5.1.3 Hábitos

Es necesario hacer referencia al **tabaquismo**. El fumar reduce la concentración de HDLc, y su abandono la eleva. Por ello es necesario insistir, y así lo hacen las guías, en la **prohibición permanente del tabaco** en sujetos de riesgo, más aún en pacientes cardiovasculares, o de forma general en cualquier persona. Ello independientemente del incremento del riesgo cardiovascular que, por razones extralipídicas, implica el hábito tabáquico.

El **alcohol** es otro hábito, a caballo con la dieta, que debe ser tomado en cuenta. Cantidades moderadas de alcohol etílico elevan el HDLc (independientemente tanto de la forma que tome: vino, cerveza, etc., como también de la carga de antioxidantes que lleve esa presentación). Ni las dosis están bien definidas, ni la frecuencia de tomas por semana, ni hay estudios controlados sólidos sobre ello^[29]. El concepto de toma moderada implica generalmente 1-2 “unidades” de alcohol diarias, refiriéndose éstas al equivalente en peso del alcohol de 100 mL de una bebida de 8-10% (@10°). Pero esas valoraciones hacen, como en el caso de la dieta, más referencia a la protección del riesgo global que a la modulación lipídica. En el caso del alcohol existe el problema de la dosis, pues su comportamiento tanto lipídico como en riesgo cardiovascular, es una curva en J. De forma que muy poca o ninguna cantidad es peor que una moderada cantidad, y cuando la cantidad es más que moderada se produce un incremento del riesgo y una elevación de los TG, así como aparición de otras patologías más allá de la aterosclerosis: cardíacas (miocardiopatías dilatadas) y no cardíacas (hepatopatías y encefalopatías).

5.1.4 Fármacos

La farmacoterapia es la principal herramienta para tratar la dislipemia, por grupos funcionales las sustancias que se pueden usar son las que se enumeran en los apartados que siguen.

5.1.4.1 Estatinas

Ya se ha repetido con anterioridad: las estatinas han sido la causa de afianzamiento de la teoría lipídica de la aterosclerosis, y elemento clave a la hora de frenar el riesgo cardiovascular. Son derivados químicos naturales o (semi)sintéticos que interfieren en la cabeza de la cascada sintética del colesterol en nuestro organismo (figura 1) **antagonizando la HMG-CoA-reductasa**. Por ello, y porque no hay escapes de síntesis por otras vías, es por lo que son tan eficaces. Los desarrollos químicos de las mismas hacen que dispongamos de una amplia gama tanto de potencia específica, como de lipo o hidrosolubilidad, y de vida media.

La potencia específica de la familia ha ido mejorando conforme se han añadido moléculas nuevas, actualidad disponemos de fluvastatina, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pitavastatina y **rosuvastatina**, en orden de potencia creciente. No disponemos de la cerivastatina porque fue retirada por toxicidad asociada al gemfibrocilo (un fibrato, activador PPAR α). Son naturales o semisintéticas: lovastatina, pravastatina y simvastatina; son sintéticas: fluvastatina, atorvastatina pitavastatina y rosuvastatina.

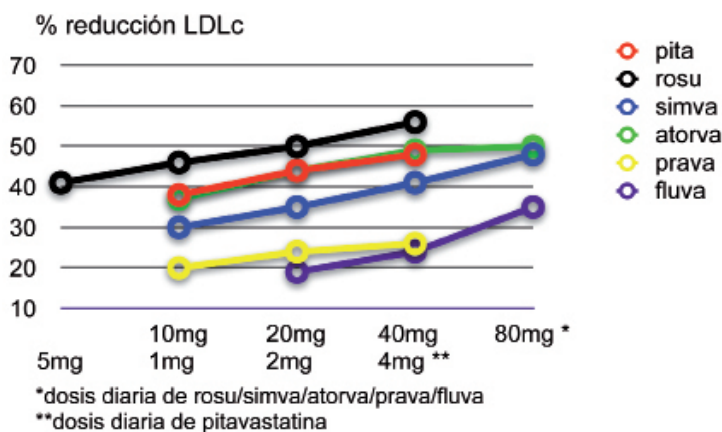


Figura 8. Potencias relativas de las estatinas. Ordenadas: reducción porcentual de concentración de LDLc. Abscisas: dosis comercialmente accesibles de cada estatina. fluva: fluvastatina, prava: pravastatina, lova: lovastatina, simva: simvastatina, atorva: atorvastatina, rosu: rosuvastatina, pita: pitavastatina.

Las estatinas, como la mayoría de los fármacos que bloquean sistemas enzimáticos, tienen una curva dosis-efecto que se amortigua al aumentar la dosis por afinidad-saturación. La figura 8 muestra las potencias de las estatinas comercialmente accesibles y la variación de su eficacia con el incremento de la dosis^[30]. **Atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina son capaces de reducir a la mitad la concentración de LDLc en plasma**, a dosis razonables. La eficacia de las estatinas sobre otros lípidos es más variable. En general se produce una leve reducción de la concentración de TG, que ronda el 10-15%, y una elevación del HDLc habitualmente menor del 5% (aunque están descritas reducciones del HDLc con dosis elevadas o prolongadas de atorvastatina, y por contra algo mayores elevaciones de HDLc con pitavastatina).

Las mayoría de las estatinas no sólo han demostrado su eficacia reduciendo el LDLc, sino que tienen estudios en los que **reducen la morbimortalidad cardiovascular de forma constante**, tanto en prevención primaria tradicional como en prevención secundaria estricta (tras un episodio cardiovascular), como efecto de clase. Su uso es exclusivo vía oral, y la dosificación adaptada a alcanzar y sobrepasar los dinteles de LDLc recomendados por los consensos (apartado 2.2).

Las estatinas son sustancias seguras. Es cierto que la cerivastatina fue retirada del mercado por toxicidad fundamentalmente muscular, aunque solo se presentó en pacientes con dosis elevadas y asociada a gemfibrocilo. La vía de metabolización de las estatinas incluye en la mayoría el paso a través del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP), compartiendo atorvastatina, simvastatina y lovastatina la vía a través de la isoforma CYP3A4 y la fluvastatina de la CYP2C9. Esas vías enzimáticas, frecuentes en el metabolismo de multitud de

Dislipemia y enfermedad cardiovascular

Emilio Luengo Fernández

sustancias biológicas y fármacos, se sugiere estén en la base de los (escasos) efectos secundarios de las estatinas. Además de los efectos gastrointestinales, muy raros, es necesario alertar sobre la **posibilidad de elevación de enzimas hepáticas (GOT, GPT) por encima de tres - cuatro veces su valor normal**, aunque no se han descrito hepatopatías malignas por ello.

Los efectos más severos de las estatinas, aunque poco frecuentes, están en las **miorrexis o rabdomiolisis**. Directamente relacionados con el metabolismo a través de los CYP (aunque estatinas metabolizadas por otras vías pueden también presentar). Ocurre de forma espontánea, con mialgias y/o **elevaciones de la creatinquinasa sérica (CK) entre 3 y 10 veces su valor normal**. Las formas más serias ocurren por asociación con otros fármacos que, compartiendo iguales vías metabólicas, hacen que aumente la concentración y biodisponibilidad de la estatina, y su toxicidad (cuando la afinidad del o de los otros fármacos por el sistema CYP es superior a la de la estatina). Es el caso de sustancias frecuentes en el tratamiento cardiovascular como los bloqueadores de los canales del calcio (ACAs) y fibratos. O bien otros como los antibióticos macrólidos, los inhibidores de la proteasa usados en el tratamiento del SIDA, o algunos antifúngicos por vía general. El presunto efecto inductor de hiperglucemia o diabetes recientemente descrito tiene escasa virtualidad en la clínica convencional comparado con su beneficio en diabéticos^[15]. Igualmente está por confirmar fehacientemente la posibilidad de que incrementen el riesgo de padecer cataratas (más en diabéticos)^[53]. Están descartados los riesgos de deterioro cognitivo y de cáncer.

Las estatinas son el tratamiento de elección para el control y reducción de la dislipemia en todos los consensos^{[27][28][29][30]} actualmente vigentes.

5.1.4.2 Inhibidores de la absorción del colesterol (IACs)

Si bien sabemos que buena parte del colesterol es procedente de síntesis endógena, la absorción de colesterol ya provenga de la ingesta (1/3), o por círculo enterohepático del excretado por hígado (2/3), contrapesa las variaciones de síntesis en forma de equilibrio dinámico (ver apartado 2.1). Los primeros usados (incluso antes que las estatinas) han sido las resinas de secuestro de sales biliares: **colestiramina y colestipol**. Son sustancias no absorbibles capaces de reducir LDLc un **10% a 20%**. Esa eficacia es a costa de unos importantes efectos secundarios, fundamentalmente estreñimiento y dispepsia - aerocolia, y por el hecho de interferir en la acción de las sales biliares en intestino. Y alterando la absorción de vitaminas y fármacos como los anticoagulantes orales tipo cumarina - warfarina. Su uso está, por ello, poco extendido excepto en el caso de hipercolesterolemias genéticas^[27] o intolerancia a otros hipolipemiantes.

Con escasos efectos secundarios en comparación con las resinas disponemos de un **inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol por interferir el NPC1L1 (apartado 2.1), que es la ezetimiba**. Es una sustancia de introducción relativamente reciente en la farmacopea que ha demostrado ser capaz de elevar significativamente la capacidad frenadora del LDLc de las estatinas al coadministrarse con ellas. Por sí sola sólo es capaz de reducir LDLc entre **15%-25%**, pero asociada a estatinas incrementa el descenso de LDLc en un 20-25 puntos porcentuales, y con cualquier estatina a cualquier dosis, desplazando las curvas de dosis-eficacia de éstas hacia arriba. La ezetimiba es una sustancia con baja tasa de efectos secundarios, sin embargo plantea aún dos problemas. De una parte **aún no tiene estudios de morbimortalidad para ECV de evidencia sólida, y tampoco hay ninguna evidencia sólida de que incremente la mortalidad cardiovascular**. Los consensos europeos de 2007^[29] y 2011^[30] la recomiendan como complemento a las estatinas, a otros fármacos, o bien intolerancia a las primeras.

En un escalón menor en cuanto a efectividad, y también a estudios evidenciales sólidos, disponemos de otras sustancias que interfieren en la absorción del colesterol intestinal. Con una eficacia similar o algo menor que la ezetimiba existen productos naturales procedentes de vegetales, **los fitosteroles** (lanosterol, estigmasterol, sitosterol, etc.), que afectan a la formación micelar y compiten con el colesterol para ser absorbidos y por ocupar su sitio en el metabolismo vía ACAT (apartado 2.1). También un derivado semisintético de los mismos, los **estanoles** (generados a partir de la hidrogenación de los fitosteroles y posterior esterificación con ácidos grasos) hace algo parecido. Su potencia está en reducir un **10% a 15%** el LDLc, con pocos efectos secundarios salvo alguna dispepsia y que no pueden ser usados en una rara enfermedad genética, la sitosterolemia familiar. También la fibra vegetal, más la soluble (mucílagos) que la insoluble, produce una adsorción física

Dislipemia y enfermedad cardiovascular

Emilio Luengo Fernández

de las grasas, reduciendo un 10% la concentración de LDLc en toma aislada, con muy excepcionales efectos secundarios. El **orlistat** que es un inhibidor de la absorción intestinal de las grasas alimentarias tiene también un leve efecto reductor del LDLc, en todo caso es un fármaco no utilizado como hipolipemiante.

5.1.4.3 Fibratos y otros activadores PPAR

Los activadores de los receptores nucleares llamados **PPAR** (peroxisome proliferator-activated receptor), que están implicados en el metabolismo de los azúcares y grasas y en la diferenciación del tejido adiposo, **cuando se activan ponen en marcha la expresión de genes que modifican el metabolismo lipídico**. Existen diversas subfamilias de activadores: **PPAR α o fibratos**, **PPAR γ o tiazolidindionas (glitazonas)**, **PPAR δ y otras de efectos combinados**. En clínica cardiovascular se han utilizado los primeros, cuyo exacto mecanismo de actuación no está del todo descrito, pero que tienen por cualidad disminuir TG, y simultáneamente elevar HDLc, y más **especialmente la proporción de HDL₂ frente a HDL₃** a través de aumentar la producción de apo A-I y A-II. También reducen la concentración de LDLc y VLDL en modesta proporción, e igualmente de partículas lipoprotéicas ricas en TG (TGRL), al moderar la formación de apo C-III, y activar la LPL y el aclaramiento de LDLsd. Los activadores de PPAR α , llamados fibratos, son sustancias conocidas desde hace tiempo. Uno de los primeros estudios sobre morbimortalidad cardiovascular y prevención lipídica está hecho con la primera de las sustancias de esa familia que estuvo disponible, el **clofibrato**, actualmente en desuso en nuestro entorno.

Se metabolizan generalmente a través del **CYP3A4** como algunas estatinas, y el desastroso resultado de la asociación de un fibrato, el gemfibrocilo, y la cerivastatina, ha hecho que en la actualidad, prácticamente solo quede disponible el **fenofibrato**. La interacción con las estatinas hace que sea aconsejable darlos lo más alejados de la dosis de estatina correspondiente a ese día. Además de la interacción con las estatinas elevando su concentración plasmática, **los fibratos pueden facilitar la aparición de colestiasis**.

Son capaces de disminuir un **25% a 35%** los TG y elevar hasta un **20% el HDLc**, al tiempo que reducen la concentración de LDLc en un 10%. Es un efecto suave pero teóricamente modulador del perfil lipídico hacia un patrón más corregido. Sin embargo su uso no está extendido porque los beneficios sobre la enfermedad cardiovascular no son brillantes, incluso en el caso de pacientes diabéticos pueden ser pobres^{[54][30]} pese a la mejoría de HDLc. Los fibratos no son en la actualidad sustancias de primera elección en el tratamiento de las dislipemias en enfermedad cardiovascular, están posicionados como tratamiento coadyuvante o ante secundarismos o intolerancia de otras sustancias.

Relacionados con el mismo grupo terapéutico están los activadores PPAR γ llamados glitazonas (tiazolidindionas), que son sustancias utilizadas en el tratamiento de DM2, y de las que no hay un efecto lipídico definido. De hecho es posible que una de ellas, la rosiglitazona, pueda tener un efecto negativo en la ECV, que otras de su mismo grupo, como la pioglitazona, no parecen demostrar. **No son sustancias de uso en dislipemias**.

5.1.4.4 Niacina

Es una vitamina (**B₃, ácido nicotínico**) que utilizada en dosis farmacológicas modifica las concentraciones de los lípidos, porque interfiere en la síntesis y en la degradación de triglicéridos, y en el metabolismo de apo B-100 y apo A-1 (HDL). Consecuencia de ello es una elevación de HDLc, con leve disminución de LDLc y una significativa de TG (y VLDL). Se observa igualmente que tiene la capacidad de reducir la concentración de Lp(a), algo de lo que carecen buena parte de las sustancias hasta ahora referidas. Cuando se da a dosis suficientes, la **elevación de HDLc es variable pero suele superar el 30%, y un descenso de TG en proporciones parecidas (e igualmente modificaciones de LDLc, más modestas)**. Necesita dosis elevadas: como vitamina la dosis diaria es 15-20 mg, como tratamiento lipídico, en administración única, **al menos 2 gramos (entre 1500 y 3000 mg/día)**. No obstante es cierto que existen evidencias de efecto lipídico a dosis casi fisiológicas, como son los 100 mg/día^[55].

Es un lipomodulador con un perfil similar al de fibratos, pero con distinto mecanismo de acción, y ciertas características de gran utilidad como el frenado de la Lp(a). El problema que presenta son sus efectos secundarios. De forma sistemática produce un **rubor intenso y brusco** (flush) cuando se alcanzan dosis terapéuticas en sangre. **El mecanismo de este rubor está mediado por prostaglandinas** invocadas por el mismo receptor GPR109A que es uno de los efectores en su acción lipídica. Es casi constante y desagradable, llevando a veces

Dislipemia y enfermedad cardiovascular

Emilio Luengo Fernández

a la retirada o al abandono de la sustancia. Se ha intentado, con éxito razonable, frenar mediante formulaciones galénicas semirretardadas (porque las retardadas la hacen fuertemente hepatotóxica) o con la adición de bloqueantes selectivos del receptor subcutáneo de la prostaglandina D₂ que produce el rubor (Iaropiprant). Otro efecto secundario de menor rango, pero que hay que tener en cuenta, es que **descontrola levemente las cifras de glucosa de diabéticos**, que pueden necesitar de ajuste de tratamiento. Otros efectos secundarios (hepáticos, musculares) son menos importantes, en todo caso similares a los de estatinas.

La niacina es una sustancia de una eficacia conocida tiempo atrás, y la avalan estudios orientados especialmente a la elevación del HDLc, tales como CLAS I, II e IMT, FATS, SCRIP o la serie de los ARBITER (2, 3, 6)^[19], en los que se observan tanto regresiones angiográficas de las lesiones ateromatosas coronarias o carotídeas, o reducción del grosor intimomedial, como reducciones de los episodios clínicos o la mortalidad. Es de destacar el ARBITER-6-HALTS en el que se enfrenta un régimen terapéutico para el frenado intensivo LDLc (estatina con ezetimiba) con otro régimen para frenado simultáneo LDLc y elevación HDLc (estatina con niacina). En este último el efecto del régimen antidislipémico combinado demuestra ser más eficaz que el intensivo sobre LDLc; lo que avala el tratamiento con niacina, para elevar HDLc, siempre que sus valores estuvieran previamente bajos (como confirma el estudio NIA-Plaque). En todo caso esperamos datos sólidos de morbimortalidad cuando, en breve, se publique el estudio HPS-Thrive.

5.1.4.5 Inhibidores de la CETP

A mediados de la primera década del s. XXI la gran esperanza para tratar el HDLc bajo, dada la capacidad que tiene éste como marcador de riesgo cardiovascular, fue el **torcetrapib**, capaz de frenar CETP (apartado 2.1), capaz de elevar (casi doblar) el HDLc. Los estudios pre-comercialización, especialmente ILLUMINATE e ILLUSTRATE, tuvieron problemas: el primero hubo de ser detenido por un exceso de mortalidad (quizá por aumento de la presión arterial al activar el SRAA), el segundo no obtuvo beneficios en las lesiones ateromatosas analizadas. De hecho el torcetrapib no se llegó a comercializar. Pero está en marcha investigación sobre, al menos, otra molécula: **anacetrapib** (Merck Co.) de la que dispondremos progresivamente de información, ya que la investigación con **dalcetrapib** (Roche) se ha detenido recientemente ante los resultados del estudio DAL-Outcomes^[56].

5.1.4.6 Otras sustancias

Hay otras sustancias que modifican la concentración de lípidos plasmáticos (o bien que modifican RCV que son de menor potencia o menos usadas. Hasta hace poco tiempo dispusimos (durante poco tiempo) del **rimonabant**, que modula suavemente lípidos, reduciendo LDLc y TG y elevando HDLc, y al mismo tiempo frena la hiperglucemia y hace perder peso. Esta sustancia actúa a través de bloqueo de la retroalimentación -adrenérgica del sistema endocannabinoide. Pese a disponer de estudios sobre su eficacia (la serie de los RIO Trials, entre otros) la sustancia fue retirada de su distribución comercial por efectos secundarios relacionados con desarrollo o agravamiento de cuadros depresivos.

Otros fármacos de los que se va a disponer en breve, como tratamiento del LDLc, y que pueden ser de gran interés son el **mipomersén**, los **anticuerpos anti PCSK9** y la **lomitapida**. Todos pueden ser el comienzo de nuevas familias de tratamientos eficaces, aunque, en los dos primeros, en su modo actual y aun sin comercializar, se administran por vía parenteral en inyecciones periódicas. El mipomersén es un oligonucleótido no codificante que sustituye al ARN mensajero implicado en la síntesis de la Apo-B. La sustancia tiende a acumularse en hígado, lo que es conveniente porque es donde se sintetiza abundante Apo-B, pero puede ser causa de las alteraciones hepáticas que se observan en aproximadamente un 6% de los administrados.

También usan la vía parenteral los anticuerpos anti PCSK9. **Son anticuerpos monoclonales que apuntan a la proproteínconvertasa subtilisina/kexina tipo 9, implicada en la degradación de los receptores hepáticos de LDL (LDLr)**. Al evitar su degradación aumenta la capacidad hepática de captación del LDL para su aclaramiento de sangre. Se inyecta subcutáneamente cada dos semanas y demuestra una elevada eficacia en disminuir LDLc.

La lomitapida es un inhibidor de la proteína microsomal transportadora de TG que interviene en la síntesis y liberación de apolipoproteínas, consecuencia de lo que modera la concentración de LDLc. La sustancia

interviene de cierta forma en la modulación del contenido graso del hígado, lo que está bajo estudio porque la elevación de transaminasas hepáticas no es muy significativa. Además de que el hígado graso revierte espontáneamente pocos meses tras detener la administración de la sustancia.

Se han comercializado otras sustancias procedentes de origen vegetal o animal con capacidad para modificar lípidos. Los ácidos grasos omega-3 procedentes de aceites de pescado (ácidos docosahexaenóico DHA, o eicosapentaenóico EPA) o el ácido α -linolénico (un omega-3 de origen vegetal), todos en forma de triacilglicerol, reducen levemente el LDLc aumentando el HDLc. Se han comercializado también ácidos grasos omega-6, lo que es sorprendente porque tienen un efecto protrombótico y proliferativo, al contrario que los omega-3. El uso de los omega-3 tienen bases evidenciales en estudios como el GISSI-Prevenzione, aunque su potencia solo les permite ser un tratamiento complementario a fármacos potentes y para el control de los TG elevados. Algo similar ha ocurrido recientemente con el licopeno, un flavonoide antioxidante abundante en el tomate (especialmente en el sobremaduro, triturado o cocinado) que además reduce levemente el LDLc y eleva también levemente el HDLc. Buena parte de las sustancias de origen natural modificadoras del perfil lipídico forman parte de los nutraceuticos y alimentos funcionales, igual que los fitosteroles y fitostanoles antes citados (apartado 5.1.4.2), u otras como el resveratrol entre otros flavonoides^[57]. Igualmente mantienen cierta esperanza en los nutraceuticos la comercialización de monacolininas (sustancias naturales con efecto estatínico) presentes en la levadura roja de arroz (red yeast), usada como condimento en extremo oriente.

5.1.5 Procedimientos

En su momento se han utilizado procedimientos quirúrgicos, como la intervención de Posch (derivación ileal parcial) para frenar las dislipemias, y que han sido eficaces, pero en la actualidad la farmacoterapia tiene mejor relación riesgo / beneficio. También afectan a las concentraciones lipídicas determinadas cirugías para el adelgazamiento, pero su uso en tratamiento de dislipemias no está indicado. Otro procedimiento no quirúrgico, como la plasmaféresis queda limitada para dislipemias genéticas de muy difícil control^[27].

5.1.6 Asociaciones de fármacos

Dado que disponemos de fármacos con diferentes potencias y que afectan de forma distinta a diferentes lípidos, la posibilidad de asociar fármacos para obtener un mejor resultado es una opción atractiva. Y como los umbrales que hay que sobrepasar para llevar a los pacientes a los niveles que los consensos recomiendan son muy exigentes, la asociación de fármacos puede llegar a ser una necesidad. Y si la alteración del perfil lipídico es muy importante, la asociación de fármacos es casi la norma, como en el caso de dislipemias genéticas. Los objetivos de las asociaciones pueden ser dos: o potenciar el descenso (de LDLc) que con un solo fármaco no se alcanza, o tratar el perfil lipídico en su conjunto haciendo descender LDLc y TG, y elevando HDLc.

5.1.6.1 Asociar fármacos para potenciar descenso de LDLc

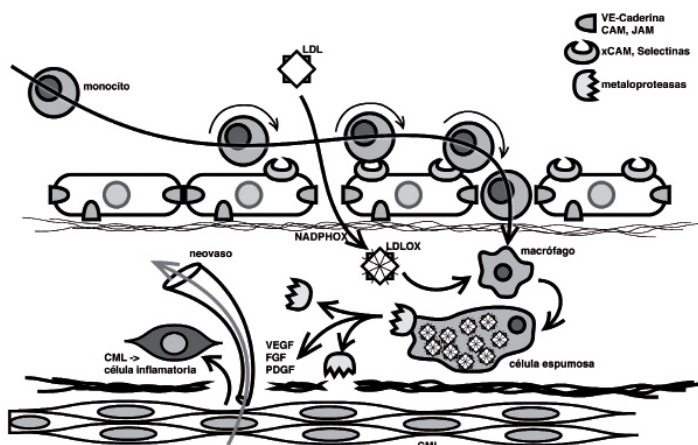


Figura 9. Acumulación de LDLc en el subendotelio. Por fuerzas de cizalla y tensión de pared las células endoteliales se separan o pierden y exponen moléculas de adhesión. Monocitos circulantes ruedan por la superficie endotelial, se adhieren y pasan al subendotelio, donde se transforman en macrófagos. El LDLc pasa a subendotelio atravesando el endotelio deteriorado donde especies reactivas de O₂ procedentes de la activación del SRAA lo oxidan, y es captado por el macrófago que, acumulándolo, se transforma en célula espumosa. Ésta expresa y segrega proteasas e induce moléculas proproliferativas. Las primeras afectan a la membrana intimomedial, las segundas atraen CML que migran a subendotelio, y se transforman en fibroblastos, estas segundas también contribuyen a la neovascularización. Abreviaturas en el texto.

Está demostrado que bajar el LDLc intensivamente es más beneficioso que hacerlo de forma moderada [16], y no sabemos cual es el umbral por abajo para que aparezcan efectos indeseables por reducción del LDLc (algo que parece que sí ocurre con la presión arterial y con la glucemia). Y sabiendo que descensos importantes del LDLc llegan a hacer regresar placa de ateroma^[58], que se confirma si se usan dosis elevadas de estatinas potentes, aunque tiene limitaciones porque las estatinas agotan su efecto conforme se aumenta su dosis (figura 9), y sabemos que los efectos secundarios son más frecuentes a mayor dosis. Una posible solución es la asociación de fármacos.

La combinación de dos estatinas no ofrece beneficios. Pero la asociación de una estatina como frenador de la síntesis y otro fármaco frenador de la absorción puede tener ventajas por sinergia. En teoría es una forma de evitar el contrabalance homeostático entre síntesis y absorción. La combinación se ha hecho anteriormente (y aun hoy) asociando una estatina + una resina de secuestro biliar, y en la actualidad con la asociación de estatina + ezetimiba. Otra posibilidad es utilizar estatina + fitosterol o fitostanol. Todas estas posibilidades han demostrado que son capaces de mejorar la reducción de LDLc. El resultado no es exactamente sinérgico, sino solo sumatorio. Para cualquier dosis de estatina y para cualquier estatina, la asociación de un inhibidor de la absorción (IAC) potencia la reducción de LDLc en la cantidad que cada sustancia lo hace aisladamente. La ezetimiba aumenta la reducción en un 20%-25% más, las resinas en un 15%-25% y los esteroides vegetales en un 15%-20%.

En los tres casos se ha comprobado que el LDLc disminuye, pero lo que no se ha demostrado sólidamente es que esa reducción más intensa implique reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Se espera la publicación de estudios multicéntricos, como el IMPROVE-IT, para valorar la asociación estatina + ezetimiba. Más asociaciones de las estatinas (como sustancias básicas contra el LDLc) con otros fármacos con el fin de reducir el LDLc no son de interés.

5.1.6.2 Asociar fármacos para tratar globalmente el perfil lipídico

En la actualidad las herramientas para el control del LDLc han demostrado mejorar morbimortalidad cardiovascular y son extraordinariamente eficaces. Pero aún con un LDLc bien controlado hay riesgo restante. Ese mal llamado riesgo residual depende de muchos factores, todos ellos "factores de riesgo": tabaquismo, edad, sexo, sedentarismo, obesidad, diabetes, presión arterial, alimentación, etcétera. También la modificación de otras fracciones obtiene beneficio: aumentar HDLc. Epidemiológicamente el HDLc es tanto o más predictor de RCV que el LDLc. En estudios de intervención (apartado 5.1.4.4) sustancias que elevan el HDLc tienen como resultado mejorar el RCV y las lesiones ateromatosas en diferentes territorios. Los TG pueden estar de alguna forma también implicados en el riesgo residual, pero no están presentes directamente en la lesión ateromatosa y las sustancias que frenan TG, simultáneamente elevan HDLc, por lo que hoy no hay datos evidenciales suficientes para catalogar a TG de factor, sino más bien de marcador de RCV.

La publicación del estudio ARBITER-6-HALTS^[19] plantea que un régimen de fármacos que trate de forma global todo el perfil lipídico es mejor que solo frenar intensamente el LDLc. Esa asociación estatina + niacina (hasta que dispongamos de otras sustancias mejoradoras del HDLc) es, por tanto, útil para reducir lesión y RCV. Esa combinación de control de LDLc y HDLc no está claramente demostrada con los fibratos, como parecen evidenciar los estudios FIELD y ACCORD^{[54][59]}. Es posible que los beneficios de la asociación estatina + niacina estén también mediados por el cambio de la distribución de HDL₂ y HDL₃, y por el frenado de la Lp(a).

5.2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Ante un paciente debe plantearse siempre que cada caso es un mundo de circunstancias distinto, pero puede ser interesante dar orientaciones ante conjuntos de situaciones típicas. En el apartado 2.2 se han propuesto tres circunstancias que corresponden a grandes grupos de personas o pacientes, basándonos en los consensos publicados más recientemente^{[28][29][30]}. La orientación que dan estos tres grupos no sustituye al correcto, responsable y sensato juicio clínico, porque no solamente tiene en cuenta el entorno patológico cardiovascular, sino también tantas otras circunstancias personales y de enfermedad difíciles de sistematizar.

5.2.1 Grupo A: personas sin riesgo o de bajo riesgo

Personas sin factores de riesgo (FRCV) (SCORE < 1%) o sin enfermedad CV detectable, por tanto en prevención primaria, y con factores de riesgo no severos (SCORE 1%-5%). Especialmente con LDLc menor de 190 mg/dL.

En el caso de que sean personas sin riesgo, con SCORE menor de 1%, el consenso europeo no da orientaciones sobre sus concentraciones óptimas de LDLc. El consenso americano que data de 2004 sugiere que el LDLc esté por debajo de 160mg/dL. Parece que esta última cifra es un tanto alta para los criterios actuales. Es por lo que se puede sugerir, con poco temor al error, que se asimilen a los sujetos con muy bajo riesgo, porque el factor tiempo (edad) va a influir de forma sistemática e independiente de la voluntad del sujeto, cambiando su estrato de riesgo, y la enfermedad CV es tiempo - dependiente.

Este es un grupo en el que se debe orientar a una profilaxis dietética y de estilo de vida, intentando mantener llevar su LDLc a los 115mg/dL (o menos, si es posible). Es la situación de la población común, en la que hay que prevenir el riesgo del paso de la edad. Los consensos, especialmente el europeo^{[29][30]}, recomiendan una dieta rica en verduras y frutas (al menos "5 unidades diarias"), y aconsejan la dieta tipo mediterráneo con MUFAs y antioxidantes, ejercicio físico, pero no el uso de fármaco alguno para control de lípidos.

5.2.2 Grupo B: pacientes de riesgo medio en prevención primaria

Pacientes en alto riesgo, que tienen un factor de riesgo muy alterado (especialmente LDLc > 190mg/dL, o bien HTA moderada o más, o tabaquismo severo, etc). O que su riesgo calculado esté entre SCORE 5-10%, sean diabéticos sin repercusión visceral o insuficientes renales moderados. Corresponden a un riesgo alto en prevención primaria. En los consensos más recientes^{[29][30]} se recomienda lograr una concentración de LDLc de 100mg/dL. Para alcanzar esas concentraciones de LDLc habitualmente se deberá recurrir a tratamiento farmacológico. Así como, en todo caso, recomendar cambios en el estilo de vida.

5.2.3 Grupo C: pacientes de alto y muy alto riesgo

Corresponde a los pacientes en situación muy alto riesgo^{[28][29][30]}, que se tiende a agrupar bajo el común denominador de que conviene que consigan un LDLc por debajo de 70mg/dL, o al menos reducir la concentración de LDLc a menos del 50% de la inicial o habitual.

En este grupo se incluyen los pacientes en prevención secundaria, y todos los que tienen cualquier enfermedad CV, incluyendo sus equivalentes, como la DMX con repercusión visceral, y la enfermedad renal crónica grave. También los pacientes con un riesgo calculado por SCORE superior al 10% (o por Framingham superior al 20%) entran en este grupo. Los recientes consensos sobre prevención cardiovascular y tratamiento de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología^{[29][30]} definen muy bien la amplitud que abarca este grupo, en el que, además de la indicación de corregir el estilo de vida, es necesario siempre el uso de tratamiento farmacológico para disminuir el LDLc. Para ello se propone una secuencia progresiva de acciones que se resumen en la tabla 4.

Tabla 4
Recomendaciones ESC para el tratamiento de la hipercolesterolemia^[30]

Paso	Acción	Nivel de evidencia
1	Prescribir estatina titulándola hasta la dosis más alta recomendada o la más alta soportada por el paciente, para superar el objetivo adecuado	I/A
2a	Si se demuestra intolerancia, considerar la posibilidad de usar las resinas secuestradoras de ácidos biliares o la niacina	IIa/B
2b	Si existe intolerancia a estatina, considerar el uso de un inhibidor de la absorción asociado a los fármacos indicados en 2a	IIb/C
3	Si no se alcanzan los objetivos LDLc necesarios, considerar la asociación de una estatina a un inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba) o una resina.	IIb/C

Dado que en este grupo el riesgo de los pacientes es muy alto, no solo debe ser tomado en consideración el tratamiento del LDLc, sino también la **corrección global del perfil lipídico y el tratamiento del resto de los FRCV (tabaquismo, obesidad, hipertensión diabetes, etc...)**. En relación con los lípidos, la "corrección del perfil" hace especial referencia a intentar elevar HDLc, para lo que las herramientas terapéuticas tienen un valor moderado y una evidencia abigarrada (niacina, fibratos, dieta, ácidos omega-3, alcohol, ejercicio).

En cuanto al temor de si al disminuir en exceso las cifras de LDLc se pueden producir riesgos (como ocurre con la presión arterial o con la glucemia), hasta hoy no hay datos de que a los niveles que los fármacos pueden bajar (en algunos estudios LDLc medios de 60mg/dL^[17] y casos puntuales de 40mg/dL) provoquen problemas que pongan en riesgo al paciente. Si bien siempre se debe estar alerta ante los efectos secundarios conocidos, aunque sean poco frecuentes (hepáticos, musculares, glucémicos, cataratas).

El episodio cardiovascular agudo merece, quizá, una breve referencia. **La duda de si tratar intensamente el colesterol en la fase aguda de un episodio CV no está completamente resuelta**. Las aproximaciones de estudios controlados como el MIRACL o el PROVE-IT TIMI22^{[16][60]} adolecen de algunos defectos de diseño, frecuentemente porque no se administra la estatina en el momento de iniciar el tratamiento del episodio sino en algún momento posterior durante la fase aguda, o porque el objetivo primario del estudio no ha sido morbilidad sino cambios anatómicos. En todo caso la cifra de LDLc en sangre no es una guía fiable en estas circunstancias, porque la situación de stress del episodio CV puede disminuirla de forma significativa (desviación del colesterol hacia vías metabólicas de síntesis de hormonas de fase aguda). Sería adecuado proceder como en el resto de pacientes de muy alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994;344:1383-9.
2. ANITSCHKOW N N, CHALATOV S. *Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse*. Zentralbl Allg Pathol 1913;24:1-9 (Anitschkow N. *Über die Veränderungen der Kaninchen-aorta bei experimenteller Cholesterinsteatose*. Beitr Path Anat Allg Path, 1913; 56:379-404)
3. MCMICHAEL J. *Fats and atheroma – an inquest*. BMJ 1979; 1: 173–175
4. *Consensus Conference. 1985. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease*. J. Am. Med. Assoc. 1985;253: 2080-6
5. *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease*. JAMA. 1984;251(3):351-64
6. STEINBERG D. *An interpretive history of the cholesterol controversy*. J. Lipid Res. 2004;45:1583-93
7. AHRENS EH. *The diet-heart question in 1985 - has it really been settled?* Lancet. 1985;1:1085-7
8. MOORE TJ. *The cholesterol myth*. Atlantic. 1989;264: 37
9. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I, ISLES CG, LORIMER AR, MACFARLANE PW, ET AL., for the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) Group. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. N Engl J Med 1995;333:1301-7
10. *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;339:1349-57.
11. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, ET AL., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (CARE). *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. N Engl J Med 1996;335:1001-9
12. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, ET AL., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS*. JAMA 1998;279:1615-22
13. *Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2002;360:7-22.
14. SEVER PS, DAHLÖF B, POULTER NR, ET AL., for the ASCOT Investigators. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet 2003;361:1149-58.
15. COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, HITMAN GA, NEIL HAW, LIVINGSTONE SJ, THOMASON SJ, MACKNESS MI, CHARLTON-MENYS V, FULLER JH, IN BEHALF OF THE CARDS INVESTIGATORS. *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2004;364:685-96
16. CANNON CP, BRAUNWALD E, MCCABE CH, RADER DJ, ROULEAU JL, ET AL. *Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes (PROVE-IT)*. N Engl J Med 2004;350:1-10
17. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FAH, GENEST J, GOTTO AM, KASTELEIN JJP, ET AL. *Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein (JUPITER)*. N Eng J Med 2008;359:2195-207
18. KASTELEIN JJP, AKDIM F, STROES ESG, ZWINDERMAN AH, BOTS ML, STALENHOEF AFH, ET AL., for the ENHANCE Investigators. *Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia*. N Engl J Med 2008;358:1431-43
19. VILLINES TC, STANEK EJ, DEVINE PJ, ET AL. *The ARBITER-6 HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6—HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis)*. J Am Coll Cardiol 2010; DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.017
20. GRUNDY SM. *Absorption and Metabolism of Dietary Cholesterol*. Ann Rev of Nutr 1983(3):71-96
21. GARCIA-CALVO M, LISNOCK JM, BULL HG, HAWES BE, BURNETT DA, BRAUN MP, ET AL. *The target of ezetimibe is Niemann–Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*. Proc Nat Acad Sci 2005;102(23):8132-7
22. PUZO J. *Lípidos e hiperlipemias*. En: CASASNOVAS JA, FERREIRA IJ. *Cardiología Preventiva*. Curso Doctorado Fac Med Zaragoza 2000:77-90
23. GÓMEZ-CORONADO D. *Salida celular y transporte reverso de colesterol*. Cin Invest Arterioscl 2010;22(1):12-6
24. LUENGO E. *Biología y metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad*. En: GONZALEZ-JUANATEY JR. *Lipoproteínas de densidad alta*. Monografías de la Agencia Editorial de la Sociedad Española de Cardiología 2008.
25. BREWER HB, SANTAMARINA-FOJO S. *Clinical significance of high-density lipoproteins and the development of atherosclerosis: focus on the role of the adenosine triphosphate-binding cassette protein A1 transporter*. Am J Cardiol 2003; 92: 10K-16K
26. *Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths*. Lancet 2007; 370: 1829-39
27. CIVEIRA F, for the International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. *Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia*. Atherosclerosis 2004;173:55-68
28. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CNB, BREWER HB, CLARK LT, HUNNINGHAKE DB, PASTERNAK RC, SMITH SC, STONE NJ. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation 2004;110:227-39
29. 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*. Eur Heart J 2012;33:1635–701

Dislipemia y enfermedad cardiovascular

Emilio Luengo Fernández

30. CATAPANO AL, REINER Z, DE BACKER G, ET AL. *The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.* Eur Heart J. 2011;32:1769-818
31. FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDRICKSON DS. *Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma Without Use of the Preparative Ultracentrifuge.* Clin Chem 1972;18(6):499-502
32. BADIMON JJ, IBAÑEZ B. *Incremento de las HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis.* Rev Esp Cardiol. 2010;63(3):323-33
33. CHAPMAN MJ, GINSBERG HN, AMARENCO P, ET AL for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management.* Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehr112
34. GINSBERG HN. *Is Hypertriglyceridemia a Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease? A Simple Question with a Complicated Answer.* Ann Intern Med. 1997;126:912-4
35. LEON M, ANDRES EM, CORDERO A, PASCUAL I, VISPE C, LACLAUSTRA M, ET AL. *Relación entre el síndrome metabólico y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España.* Rev Esp Cardiol. 2009;62(12):1469-72
36. BADIMÓN L, MARTÍNEZ-GONZALEZ J. *La biología de la función endotelial.* En: LUENGO E, SERRANO P. *Lípidos, arteriosclerosis y función endotelial.* CD Grupo de trabajo de lípidos. Sociedad Española de Cardiología. 2003;2
37. GONZÁLEZ-MAQUEDA I. *Efectos extraparesores de los fármacos antihipertensivos. Implicaciones para la prevención de la aterotrombosis.* En: GONZÁLEZ-JUANATEY JR. *Tratamiento combinado en hipertensión arterial.* Monografías Sociedad Española de Cardiología 2010:13-30
38. STEWART BF, SISCOVICK D, LIND BK, GARDIN JM, GOTTDIENER JS, SMITH VE, KITZMAN DW, OTTO CM, for the Cardiovascular Health Study. *Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease.* J Am Coll Cardiol 1997;29:630-4
39. ROSSEBO AB, PEDERSEN TR, BOMAN K, BRUDI P, CHAMBERS JB, EGSTRUP K, ET AL. *Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis.* N Engl J Med 2008;359:72
40. HENDRIKS HFJ, VAN HAAREN MRT, LEENEN R, SCHAAFSMA G. *Moderate Alcohol Consumption and Postprandial Plasma Lipids in Men With Different Risks for Coronary Heart Disease.* Clin and Exp Res 2001;25:563-70
41. MALINSKI MK, SESSO HD, LOPEZ-JIMENEZ F, ET AL. *Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men.* Arch Intern Med 2004; 164:623-8
42. ROS E. *Utilidad de los alimentos funcionales y nutracéuticos en el tratamiento de las dislipemias.* En: LUENGO E. *Alimentos funcionales y nutracéuticos.* Ed: Sociedad Española de Cardiología. Monografías 2006:13-28
43. MIETINEN TA, GYLLING H. *Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases.* Ann Med 2004;36:126-34
44. GOLDSTEIN JL, HOBBS HH, BROWN MS. *Familial hypercholesterolemia.* En: SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS, VALLE D. *The metabolic basis of inherited disease.* New York: Mc Graw-Hill, 2001;120:2863-913
45. MYANT NB. *Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia.* Atherosclerosis 1993;104:1-18
46. BRUNZELL JD. *Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome.* En: Scriver DR. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* McGraw-Hill. New York: 1995:1913-32
47. JI ZS, FAZIO S, LEE YL, MAHLEY RV. *Secretion capture role for apolipoprotein E in remnant lipoprotein metabolism involving cell surface heparan sulfate proteoglycans.* J Biol Chem 1994;269:2764-71
48. JOVER E. *Clasificación y diagnóstico de las dislipemias.* En: DE OYA M, GARCÉS C. *Metabolismo lipídico.* Sociedad y colesterol. IDEPSA: Madrid 1995:132
49. FREDRICKSON DS, LEE RS. *A system for phenotyping hyperlipidemia.* Circulation 1965;31:321-7
50. CUI J, FORBES A, KIRBY A, SIMES J, TONKIN A. *Laboratory and non-laboratory-based risk prediction models for secondary prevention of cardiovascular disease: the LIPID Study.* Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2009;16:660-8
51. KEYS A, MIENOTTI A, KARVONEN MJ, ET AL. *The diet and 15-year death rate in the seven Countries Study.* Am J Epidemiol 1986;124(6):903-15
52. DE LORGERIL M, SALEN P, MARTIN JL, MONJAUD I, DELAYE J, MAMELLE N. *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study.* Circulation. 1999;99:779-85
53. MACHAN CM, HRYNCHAK PK, IRVING EL. *Age-related cataract is associated with type diabetes and statin use.* Optom Vis Sci 2012;89:1165-71
54. FIELD study investigators. *Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial.* Lancet 2005;366(9500):1849-61.
55. WINK J, GIACOPPE G, KING J. *Effect of Very Low-Dose Niacin on High-Density Lipoprotein in Patients Undergoing Long-Term Statin Therapy.* Amer Heart J 2002;143(3):1613
56. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, ABT M, BALLANTYNE CM, BARTER PJ, BRUMM J ET AL. DAL-OUTCOMES Investigators. *Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome.* N Engl J Med 2012; 67(22):2089-99
57. ROS E. *Utilidad de los alimentos funcionales y nutracéuticos en el tratamiento de las dislipemias.* En: LUENGO E. *Alimentos funcionales y nutracéuticos.* Monografías Sociedad Española de Cardiología 2008:13-28
58. NISSEN SE, NICHOLLS SJ, SIPAHI I, ET AL. *Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis.* The ASTEROID Trial. JAMA. 2006;295: DOI:10.1001/jama.295.13.jp60002
59. THE ACCORD investigators. *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus.* N Engl J Med 2010; DOI: 10.1056/NEJMoa1001282
60. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, EZEKOWITZ MD, ET AL. *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial.* JAMA. 2001;285(13):1711-8