

ACTUALIZACIONES

El Médico

Las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular. Prevención Primaria y prevención secundaria en Atención Primaria

Ángel Díaz Rodríguez

Coordinador del Grupo de Lípidos de Semergen.
Centro de Salud de Bembibre. León



Actividad acreditada por la Comisión Nacional de
Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con
3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:
www.elmedicointeractivo.com/Documentos/Evaluacion

Grupo
saned

© SANED 2009

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta
publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en
cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico,
mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso
de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.
Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00
Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com
Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º 2ª.
08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30
Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com
Composición y Fotomecánica: Artecomp

Las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular

INTRODUCCIÓN	5
● Puntos Clave	5
LAS DISLIPEMIAS COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR	6
● Hipercolesterolemia.....	6
● Colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL).....	8
● Colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL).....	8
● Colesterol no-HDL.....	9
● Índice CT/cHDL.....	10
● Apolipoproteínas A y B.....	10
● Hipertrigliceridemia.....	10
● Dislipemias mixtas.....	11
● Puntos Clave	11
CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPEMIAS	12
● Hiperlipemias primarias.....	12
● Hiperlipemias secundarias.....	14
● Puntos Clave	15
DIAGNÓSTICO DE LAS DISLIPEMIAS	16
● Detección de hiperlipemias.....	16
● Diagnóstico.....	17
● Puntos Clave	17
PREVENCIÓN PRIMARIA	18
● Manejo del paciente dislipémico en prevención primaria.....	18
● Tratamiento no farmacológico en prevención primaria: modificaciones en el estilo de vida.....	23
● Tratamiento farmacológico en prevención primaria.....	26
● Puntos Clave	27
PREVENCIÓN SECUNDARIA	28
● Objetivos terapéuticos en PS.....	28
● Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia en PS.....	29
● Tratamiento de la hipertrigliceridemia.....	33
● Tratamiento de las dislipemias mixtas.....	36
● Indicaciones de la terapia combinada.....	37
● Puntos Clave	39
BIBLIOGRAFÍA	40
WEBS DE INTERÉS	44

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de mortalidad y hospitalización en la población española, a expensas fundamentalmente de la cardiopatía isquémica (CI), más frecuente en el varón, y de la enfermedad cerebrovascular, más frecuente en la mujer (1,2), que en conjunto producen casi el 60% de la mortalidad cardiovascular total, y constituyen la tercera y cuarta causas de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad.

El sustrato anatomofisiopatológico común de las ECV es la arterioesclerosis, proceso multifactorial al que contribuyen numerosos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), siendo los más frecuentes: la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes tipo 2 (3). Estos factores de riesgo están presentes hasta en el 90% de los pacientes con enfermedad coronaria.

La dislipemia se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular con los que tiene un efecto sinérgico. Este efecto, junto al origen multifactorial de la arterioesclerosis, hace que el tratamiento de las dislipemias se realice con un enfoque integral, teniendo en cuenta además de las cifras de lípidos, el RCV total del paciente y, en función del RCV total presente se toma la decisión de tratamiento.

Puntos Clave

- Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad y hospitalización en la población española.
- La dislipemia se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular en los que tiene un efecto sinérgico.

Las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular

Se entiende por dislipemia (DLP) **cualquier alteración en los niveles de los lípidos en el plasma**, por exceso o por defecto. En la práctica clínica nos interesan las hiperlipidemias, puesto que son uno de los principales FRCV para el desarrollo de la arteriosclerosis y de la ECV. Entendemos por hiperlipemia (HLP) la presencia de concentraciones plasmáticas de colesterol (CT), triglicéridos (TG) o de ambas a la vez, superiores a los valores considerados "normales" para la población general y por encima de las cuales la intervención es recomendable.

HIPERCOLESTEROLEMIA

La **dislipemia más frecuente e importante** por su trascendencia etiopatogénica en la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECV) **es la hipercolesterolemia**, que se define como la elevación del CT y/o de las lipoproteínas que lo transportan en plasma. Esta elevación suele ocurrir por el incremento de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o muy baja densidad (VLDL), y más raramente por quilomicrones, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y/o descenso del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Los criterios de definición de la hipercolesterolemia se describen en la **Tabla 1**.

La **hipercolesterolemia** es uno de los principales FRCV modificables. El riesgo de CI, en relación con la hipercolesterolemia, es gradual a partir de valores bajos de colesterol. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal continua, gradual e independiente entre la hipercolesterolemia y la aparición de CI, infarto de miocardio, reinfarcto, ictus y mortalidad por ECV (4,5,6). Esta relación se ha observado en poblaciones de distinta índole sociocultural y racial (7). La reducción de la hipercolesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por CI y ECV en general, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria (8).

De una forma práctica, y por razones de coste-efectividad de la intervención, se han aceptado por consenso que las dos cifras que definen la hipercolesterolemia sean: 250 mg/dl de CT en prevención primaria (pacientes con au-

Tabla 1

Criterios de definición de hipercolesterolemia (PAPPS)

Prevención Primaria	Normocolesterolemia	COL < 200 mg/dl LDL < 130 mg/dl
	Hipercolesterolemia límite	COL 200-249 mg/dl LDL 130-159 mg/dl
	Hipercolesterolemia definida	COL ≥ 250 mg/dl LDL ≥ 160 mg/dl
Prevención secundaria	Hipercolesterolemia definida	COL > 200 mg/dl LDL ≥ 130 mg/dl

sencia de eventos cardiovasculares previos) y 200 mg/dl en prevención secundaria (pacientes que han sufrido un evento cardiovascular con anterioridad).

En la práctica clínica habitual los niveles de CT se emplean para realizar el diagnóstico de hipercolesterolemia.

Entre el 50-69% de los españoles tienen **hipercolesterolemia** (CT > 200 mg/dl) y el 20% ≥ 250 mg/dl (9). La población española tiene unos valores medios de CT de 221 mg/dl, cLDL de 141 mg/dl, cHDL de 53 mg/dl (48 en hombre y 58 en mujeres) y 135 mg/dl para los TG (10). Las concentraciones de colesterol en la población están influidas por determinantes genéticos, ambientales y alimentarios, en especial la ingestión de grasas saturadas y en menor medida de colesterol.

El 25% de los pacientes en las consultas de atención primaria están diagnosticados de DLP. El grado de tratamiento farmacológico de la DLP en las consultas ambulatorias españolas es moderadamente alto (tres de cada cuatro pacientes lo reciben), pero el grado de control es bajo pues sólo uno de cada tres dislipémicos diagnosticados y tratados está controlado adecuadamente (11). Además, y contrariamente a lo deseable, el grado de control disminuye conforme aumenta el RCV de los pacientes. Este grado de control es similar al obtenido en otros estudios (12). En prevención secundaria, sólo se alcanzan objetivos de control (LDL < 100 mg/dl) en el 20% de los pacientes (13). Entre los factores asociados al mal control de la DLP figuran la sobreestimación del control real de los pacientes por parte de los médicos (11), la inercia terapéutica clínica (conducta terapéutica más conservadora ante pacientes realmente mal controlados) y el incumplimiento terapéutico.

En población laboral la prevalencia de DLP del 64%, de CT ≥ 240 mg/dl de 15%, de HDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres) del 26%, de LDL > 160 mg/dl de 17% y de TG ≥ 200 mg/dl de 8% (14).

En población infantil, un grupo de estudios ha mostrado que aproximadamente el 21% de los escolares tiene un CT \geq 200 mg/dl (9).

Las prevalencias y los valores promedio de CT en España son similares o algo más bajos a los observados en países occidentales, aunque la incidencia y la mortalidad por CI siguen siendo más bajas en España. Esta paradoja podría deberse a un mejor perfil lipídico (menor índice CT/HDL), a la influencia de la dieta mediterránea, o a otros factores protectores no bien conocidos.

COLESTEROL UNIDO A LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (cLDL)

Para establecer los objetivos de control y el tipo de intervención a realizar se emplean los niveles de cLDL por ser un mejor predictor del riesgo coronario que el CT aislado. Para la población española, los valores de cLDL $<$ 130 mg/dl, corresponderían a la normocolesterolemia, entre 130-159 mg/dl a la hipercolesterolemia límite, y cifras \geq 160 a la hipercolesterolemia definida.

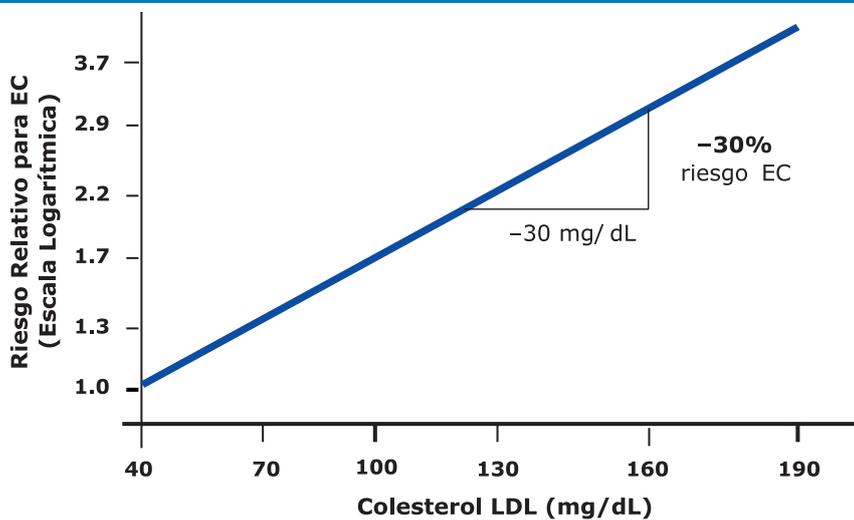
El cLDL transporta el CT del hígado a los tejidos periféricos. Valores moderados de cLDL en determinadas enfermedades (diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad e hiperlipemia familiar combinada) pueden inducir a error en estos enfermos, al ser cLDL de partículas pequeñas y densas, mucho más aterogénicas que el cLDL normal.

En la actualidad, en base a la evidencia científica disponible, en la prevención de las ECV, la tendencia es considerar que el **cLDL cuanto más bajo esté mejor**. Cuando observamos la relación entre el cLDL y el Riesgo Relativo (RR) para el desarrollo de enfermedad coronaria mediante regresión logarítmica, se observa que a medida que disminuyen los niveles de cLDL se reduce linealmente el RR para cardiopatía coronaria obteniendo beneficios en la reducción de cLDL hasta 40 mg/dl que equivale a un RR =1 (**Figura 1**). Estos datos sugieren que por cada disminución en los niveles de cLDL de 30 mg/dl el RR para enfermedad coronaria disminuye proporcionalmente en un 30% (15).

Al observar la relación entre el cLDL y el RR para ictus, se observa que por cada disminución en el cLDL de 1 mmol/dl (30 mg/dl) el RR de ictus disminuye en un 20% (15).

COLESTEROL UNIDO A LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (cHDL)

Asimismo se ha demostrado que el cHDL es un potente predictor independiente de riesgo coronario, existiendo una relación inversa entre el riesgo de



Estos datos sugieren que por cada reducción de 30 mg/dL en LDL, el riesgo relativo para enfermedad coronaria se reduce proporcionalmente un 30%

Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.

Figura 1. Relación entre el LDL y el riesgo relativo para enfermedad coronaria.

ECV y el cHDL. Existe RCV elevado cuando los niveles de cHDL son menores de 40 mg/dl en el varón y menores de 46 mg/dl en la mujer. En cambio el RCV disminuye si existen niveles de cHDL > 60 mg/dl en ambos sexos. Además existe una relación inversa entre los niveles de TG y los niveles de cHDL (16).

Se ha sugerido que los pacientes con bajas concentraciones plasmáticas de cHDL tienen un riesgo de CI similar al de los pacientes con concentraciones elevadas de cLDL, y el nivel bajo de cHDL incrementa el RCV independientemente del nivel de cLDL (17). Las concentraciones del cHDL pueden ser también el reflejo de otras lipoproteínas aterogénicas, como las VLDL.

Los mecanismos por los que el cHDL proporciona protección contra el desarrollo de aterosclerosis no están bien definidos. Posiblemente, el cHDL protege directamente a la pared vascular por el transporte de colesterol desde la pared arterial al hígado para su degradación. Otros mecanismos protectores incluyen la inhibición de la oxidación del cLDL, la inhibición de moléculas de adhesión celulares y la producción de prostaciclina, un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria (18).

COLESTEROL NO-HDL

Recientemente se ha sugerido el uso del CT no-HDL (CT- cHDL) es una forma rápida y sencilla de estimar el riesgo a desarrollar ECV. Es útil para definir

objetivos terapéuticos cuando los TG \geq 200 mg/dl. Es un marcador de lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL y LDL). Ha de ser $<$ 160 mg/dl en prevención primaria y $<$ 130 mg/dl en prevención secundaria.

ÍNDICE CT/cHDL

El Índice CT/cHDL, índice aterogénico o Índice de Castelli (19), se ha considerado como predictor de riesgo cardiovascular. Su valor debe ser inferior a 4,5 aunque no es un objetivo terapéutico primario.

APOLIPOPROTEÍNAS A Y B

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la apo B (componente de las LDL/VLDL/IDL) es superior al CT o al cLDL para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular, las apo A-1 (componente del cHDL) son buenos predictores de CI y que la relación de apo B/Apo A-1 es superior a la relación CT/cHDL, o a la de cLDL/cHDL como índice general de riesgo.

Las estatinas pueden reducir los niveles de la apo B y la relación de apo B/apo A-1 de manera eficaz, y también aumentan los niveles de apo A-1. El tratamiento con estatinas guiado por las apolipoproteínas debería ser más eficaz en la prevención de los eventos vasculares que el tratamiento guiado por el cLDL, pero hasta que las determinaciones de las apolipoproteínas no se realicen de forma rutinaria en atención primaria, debemos seguir **usando el cLDL para establecer los objetivos de control de nuestros pacientes.**

HIPERTRIGLICERIDEMIA

Estudios recientes demuestran que **los TG son un factor de riesgo independiente**, incluso con concentraciones elevadas de cHDL (20). Los TG demuestran una asociación fuerte y positiva con la CI. La evidencia actual indica que su capacidad predictiva para el desarrollo de CI depende de la existencia asociada de otras fracciones lipídicas (cHDL bajo), del tamaño de las partículas cLDL (pequeñas y densas), así como de la enfermedad causante de la propia hipertrigliceridemia (diabetes tipo 2, obesidad abdominal, síndrome metabólico, hiperlipemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia), por lo que siempre debe descartarse que la elevación de TG sea secundaria a otra enfermedad.

En la población española se aceptan como normales unos niveles de TG < 200 mg/dl. Se define la hipertrigliceridemia en prevención primaria cuando los TG ≥ 200 mg/dl y en prevención secundaria cuando los TG ≥ 150 mg/dl, con niveles de CT normales.

Cuando los TG > 1000 existe riesgo de pancreatitis. Los niveles de TG entre 200-1000 mg/dl incrementan el riesgo coronario, especialmente cuando se asocian a hipercolesterolemia, a otras alteraciones en las fracciones lipídicas y son secundarias a otras enfermedades. Existe una relación inversa entre los niveles de TG y las cifras de cHDL.

DISLIPEMIAS MIXTAS

Son las dislipemias que cursan con **elevación simultánea de CT y de TG** ≥ 200 mg/dl respectivamente.

Puntos Clave

- El manejo de las dislipemias se ha de realizar con un enfoque integral, teniendo en cuenta además de los niveles de lípidos, el RCV global del paciente y en función de éste tomar la decisión de tratar.
- La dislipemia más frecuente e importante por su trascendencia etiopatogénica en la ECV es la hipercolesterolemia.
- Entre el 50-60% de los españoles tienen hipercolesterolemia (CT > 200) y el 20% ≥ 250 mg/dl.
- Sólo un 20% de los pacientes tratados en prevención primaria están controlados.
- Los niveles de colesterol se emplean en la práctica clínica para establecer el diagnóstico de hipercolesterolemia.
- Los niveles de cLDL se usan para establecer los objetivos de control por ser un mejor predictor de riesgo de CI que los niveles de CT.
- El cHDL, los TG y el CT no-HDL incrementan el riesgo residual de los pacientes dislipémicos y son objetivos secundarios del tratamiento.
- El índice CT/cHDL $> 4,5$ es un buen predictor de RCV.
- Las apo B son superiores al CT y al cLDL para predecir el riesgo de ECV. Las apo A-1 son buenos predictores del riesgo de CI. La relación apo B/apo A-1 es superior a la relación CT/cHDL como índice general de riesgo.

Clasificación de las dislipemias

Además de clasificar las DLP de una forma simple en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y DLP mixtas, desde el punto de vista etiológico, las DLP se clasifican en primarias (sin causa evidente o genética) o secundarias. Ambas comparten alteraciones bioquímicas similares, por lo que su distinción se basará en la búsqueda de signos y síntomas propios de la enfermedad subyacente o acompañante y la existencia de agregación familiar.

HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

Las hiperlipemias primarias, pueden afectar a un 5% de la población, pudiendo encontrarse hasta en un 40% de los supervivientes de un infarto de miocardio.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 1970 una **clasificación, denominada fenotípica (Tabla 2)**, que modificaba la de Fredrickson de 1963 y que teniendo en cuenta la lipoproteína y el lípido aumentado establecía seis categorías y aunque aún es empleada en la actualidad, su utilidad se ve limitada al no diferenciar entre DLP primarias y secundarias, ni entre las distintas enfermedades y fenotipos.

Otro sistema de clasificación es la **clasificación etiopatogénica (21) (Tabla 3)**, que incorpora datos clínicos e intenta clasificar las hiperlipemias en virtud de defectos genéticos y patogénicos conocidos. Esta clasifi-

Tabla 2

Hiperlipemia: clasificación fenotípica de la OMS (1970)

Fenotipo	Lipoproteína aumentada	Lípidos aumentados
Tipo I	Quilomicrones	Triglicéridos
Tipo IIa	LDL (betalipoproteínas)	Colesterol
Tipo IIb	LDL y VLDL (betalipoproteínas y prebetalipoproteínas)	Colesterol y triglicéridos
Tipo III	IDL (beta ancha)	Colesterol y triglicéridos
Tipo IV	VLDL (Prebetalipoproteínas)	Triglicéridos
Tipo V	VLDL y quilomicrones	Triglicéridos, a veces colesterol

Tabla 3

Clasificación etiopatogénica de las HLP primarias

Genotipo	Fenotipo	CT	TG	Herencia	Defecto	Frecuencia	RCV
Hipercolesterolemia poligénica	Ila	↑	N	Poligénica	Desconocido	5/100	++
Hipercolesterolemia familiar monogénica	Ila	↑↑	N	Dominante	Receptores LDL	Heterocigoto 1-2/1000 Homocigoto 1/1000000	+++++
Hiperlipemia familiar combinada	Ila, IIb, IV	N/↑	N/↑	Dominante	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 3-5/1000	+++
Hiperalfalipoproteinemia	Ila	↑	N	Dominante Poligénica	↑Apo-A1 ↓PTEC	1/1000	-
Disbetalipoproteinemia	III	↑	↑	Recesiva	Apo-E	1/10000	++++
Hipertrigliceridemia familiar	IV	N/↓	↑	Dominante	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 2/1000	0 o +
Hiperquilomicronemia	I, V	N	↑↑↑	Recesiva	↓LPL, ↓PTEC	1/1000000	0

cación, de uso común, está basada en la identificación de formas primarias con una importante agregación familiar. A pesar de ello, debemos tener en cuenta que la expresividad es muy variable y depende en gran medida de interacciones gen-gen y gen-ambiente siendo lo habitual una hiperlipemia multifactorial.

Las **hiperlipemias primarias tienen un alto riesgo aterogénico intrínseco que exige siempre tratamiento intensivo independientemente la coexistencia de otros FRCV.**

Se sospechará una DLP familiar ante: CT > 300 mg/dl, antecedentes familiares de DLP o CI precoz o muerte súbita, hipertrigliceridemia > 200 mg/ml sin causa aparente, elevación conjunta de CT y TG aunque sea de forma moderada, y ante la presencia de xantomas, xantelasmas, arco corneal en gente joven, lipemia retinalis, pancreatitis de repetición y hepatomegalia.

Ante la sospecha de una hipercolesterolemia familiar, debemos descartar causas secundarias de DLP, confirmar el diagnóstico genético del caso índice y realizar un estudio familiar en cascada con la finalidad de realizar un diagnóstico y un tratamiento precoz para minimizar el impacto de la enfermedad cardiovascular prematura en este tipo de pacientes.

HIPERLIPEMIAS SECUNDARIAS

Las **hiperlipemias secundarias** a enfermedades suponen entre un 20-40% del total de las hiperlipemias. Su diagnóstico se basa en la coexistencia de una alteración lipídica y una enfermedad que potencialmente puede alterar el metabolismo lipídico (**Tabla 4**). El reconocimiento de estas formas de hiperlipemia es necesario porque constituyen, al igual que las primarias, un importante factor de riesgo coronario, y muchas veces se corrige al controlar la causa subyacente.

Tabla 4

Hiperlipemias secundarias

Alteración lipídica	Causas secundarias
Hipercolesterolemia	<p>Enf. Endocrinológicas: Hipotiroidismo, Síndrome de Cushing.</p> <p>Fármacos: Corticoides, ciclosporina, azatioprina, progestágenos, diuréticos tiazídicos y de asa, anabolizantes hormonales, retinoides, inhibidores proteasas, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.</p> <p>Enf. Renales: Síndrome nefrótico.</p> <p>Enf. Hepatobiliares: Hepatocarcinoma, hepatopatía obstructiva/colestasis.</p> <p>Otras causas: Embarazo/lactancia, anorexia nerviosa, porfiria aguda intermitente</p>
Hipertrigliceridemia	<p>Enf. Endocrinológicas: Diabetes mellitus, hiperuricemia y gota, obesidad, síndrome ovario poliquístico.</p> <p>Fármacos: Alcoholismo, anticonceptivos hormonales orales, estrógenos, tamoxifeno, diuréticos tiazídicos y de asa, betabloqueantes, retinoides, inhibidores de proteasas.</p> <p>Enf. Renales: Insuficiencia renal crónica.</p> <p>Enf. Hepatobiliares: Insuficiencia hepática.</p> <p>Otras causas: Embarazo/lactancia, gammapatías monoclonales, lupus eritematoso sistémico, sida, estrés, sepsis, quemaduras.</p>
Hiperlipemia mixta	<p>Enf. Endocrinológicas: Hipotiroidismo, obesidad, diabetes mellitus.</p> <p>Fármacos: Corticoides.</p> <p>Enf. Renales: Síndrome nefrótico, trasplante renal.</p> <p>Otras causas: Gammapatías monoclonales.</p>

Puntos Clave

- La clasificación más común es la etiopatogénica.
- Las HLP primarias afectan a un 5% de la población, pudiendo encontrarse hasta en un 40% de los supervivientes de un infarto de miocardio.
- Las HLP primarias tienen un alto riesgo aterogénico intrínseco que exige tratamiento intensivo independientemente de la existencia de otros FRCV.
- Se debe sospechar una hiperlipemia primaria cuando el CT ≥ 300 mg/dl y/o el cLDL ≥ 240 mg/dl en pacientes con antecedentes familiares de dislipemias, muerte súbita o CI precoz, y ante la presencia de xantomas, xantelasmas, arco corneal en gente joven, lipemia retinales, pancreatitis de repetición y hepatoesplenomegalica.
- Las HLP secundarias suponen entre el 20-40% del total de las dislipemias. Se sospecharán ante alteraciones lipídicas y una enfermedad potencialmente pueda alterar el perfil lipídico.
- Se deben diagnosticar porque elevan el RCV y la mayoría de las veces se corrigen al controlar la causa subyacente.

Diagnóstico de las dislipemias

DETECCIÓN DE HIPERLIPEMIAS

De forma general no existe recomendación de cribado universal de la hipercolesterolemia. Casi todos los consensos aconsejan centrarse en **detecciones oportunistas de casos** (contacto casual del paciente con Atención Primaria por otro motivo) o en determinaciones de CT basadas en estrategias poblacionales o de alto riesgo.

No obstante, el Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (PAPPS) (22) y el Ministerio de Sanidad y Consumo establecen unos criterios de detección de HLP mínimos, sobre todo en prevención primaria (**Tabla 5**). A los pacientes con enfermedad cardiovascular, no es preciso realizarles ninguna prueba de detección y se les aplican estrategias de prevención secundaria.

Tabla 5

Detección de HLP

Prevención Primaria	
Detección de hipercolesterolemia	<p>Población General:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres, antes de los 35 años. • Mujeres, antes de los 45 años. • Ambos, cada 5 años hasta los 75 años. • En > 75 años, sólo una vez si no se había determinado antes. <p>A cualquier edad si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares de ECV precoz o hiperlipemia. • Diabetes u otros FRCV: Hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad abdominal (> 102 cm. hombre y > 90 cm. mujer). • Presencia de xantomas, xantelasmas, arco corneal < 45 años, lipemia retinalis
Detección de hipertrigliceridemia	<p>Sospecha hipertrigliceridemia 1^ª: pancreatitis, xantomas eruptivos, lipemia retinalis, suero opalescente.</p> <p>Hipertrigliceridemia 2^ª: alcoholismo.</p> <p>Enfermedades asociadas y RCV: diabetes, hipertensión arterial, obesidad abdominal, insuficiencia renal crónica.</p>

DIAGNÓSTICO

Los niveles de lípidos tienen una acusada variabilidad por lo que cualquier alteración en los niveles de CT o TG debe confirmarse. Para ello, **deben realizarse, al menos, dos determinaciones lipídicas diferentes, previas al diagnóstico de una DLP**, estandarizando las condiciones analíticas, en un periodo de 2 a 8 semanas. Serán precisas sucesivas determinaciones en caso de que la diferencia sea superior al 25% para el CT o 65% para los TG, hasta obtener dos consecutivas con una diferencia inferior a la mencionada, utilizando entonces su media aritmética para tomar decisiones de intervención. Una vez confirmada la HLP habrá de descartar una causa secundaria de ésta.

El método recomendado para el diagnóstico es la extracción venosa. El CT y los TG se deben determinar por métodos enzimáticos, el cHDL por técnicas de ultracentrifugación y precipitación y el cLDL por la fórmula de Friedwald:

$$\text{cLDL} = \text{CT} - [\text{cHDL} + \text{TG}/5].$$

Esta fórmula sólo es válida si la concentración de TG no supera la cifra de 400 mg/dl. Cuando suceda esto utilizaremos el valor del CT no-HDL (Col no-HDL = CT - HDL).

Puntos Clave

- No se aconseja el cribado masivo de la dislipemias. Se aconseja la detección oportunista de casos en prevención primaria. En prevención secundaria no es necesaria la detección.
- Para el diagnóstico deben realizarse, al menos, dos determinaciones lipídicas diferentes previas al diagnóstico de una dislipemia.
- El método recomendado para el diagnóstico es la extracción de sangre venosa en condiciones estandarizadas.

Prevención primaria

La prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, entendida como todas aquellas actividades de promoción y prevención de la salud realizadas en el periodo preclínico de la enfermedad, antes de que aparezca la ECV, dirigidas a disminuir la incidencia de la ECV, **se plantea a dos niveles, mediante estrategias (23) poblacionales e individuales de alto riesgo.**

La **estrategia poblacional** es especialmente importante para la reducción general de la incidencia de la ECV, ya que se dirige a reducir los factores de riesgo a escala poblacional mediante cambios en el estilo de vida y el entorno que afectan a toda la población, sin que sea necesario el examen médico de los individuos, este tipo de estrategia se logra fundamentalmente estableciendo políticas de Salud Pública e intervenciones en la comunidad.

Las **estrategias de prevención primaria a nivel individual** han de tener en cuenta, además de los niveles elevados de CT, el RCV, y en función del RCV global presente en un individuo se establecen los objetivos de control y las actuaciones terapéuticas a realizar, siendo la intervención más efectiva a mayor RCV, por ello para tomar la decisión de tratar farmacológicamente se recomienda una estrategia individual de alto riesgo cardiovascular.

MANEJO DEL PACIENTE DISLIPÉMICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA

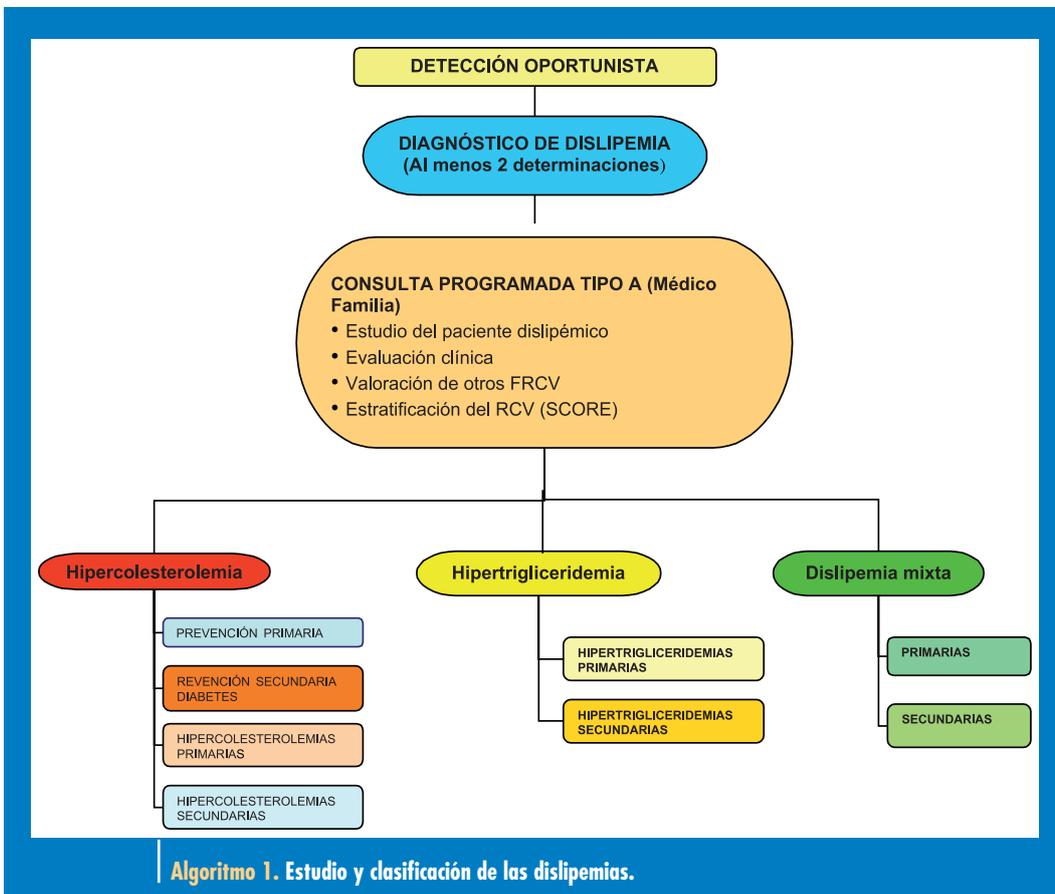
Estudio del paciente dislipémico

Siempre que detectemos unas cifras de lípidos aumentados, es necesario confirmarlo con una nueva determinación. Una vez confirmada la DLP se debe citar al paciente a una consulta programada de tipo A (médico de familia) para proceder al estudio y clasificación del paciente dislipémico (24) **(Algoritmo 1).**

El estudio de las dislipemias se ha de realizar con un objetivo doble: Tipificar la alteración lipídica que sufre el paciente y conocer su RCV (25). En la **anamnesis** se deben conocer:

Los **antecedentes familiares** de ECV prematura, valorar la existencia de otros factores de riesgo (DM, HTA, obesidad, CI precoz), arco corneal precoz (antes de los 45 años) y pancreatitis (especialmente en hermanos en edad temprana).

Los **antecedentes personales** nos permiten saber las posibles compli-



caciones de la DLP (CI, arteriopatía periférica, ACV, pancreatitis) y otros factores de riesgo cardiovascular que presente el paciente.

Se investigará el consumo de fármacos y se interrogará sobre enfermedades para descartar causas secundarias de DLP. Se debe interrogar sobre **hábitos tóxicos** (tabaco y alcohol), **hábitos dietéticos, actividad física y estilo de vida**.

La **exploración física** ha de incluir al menos: Peso, talla, IMC, perímetro abdominal, tensión arterial, auscultación cardiaca, búsqueda de soplos carotídeos, femorales y abdominales; palpación de pulsos. Debemos buscar de forma activa alguno de los signos típicos de las DLP (xantomas, xantelasmas, arco corneal).

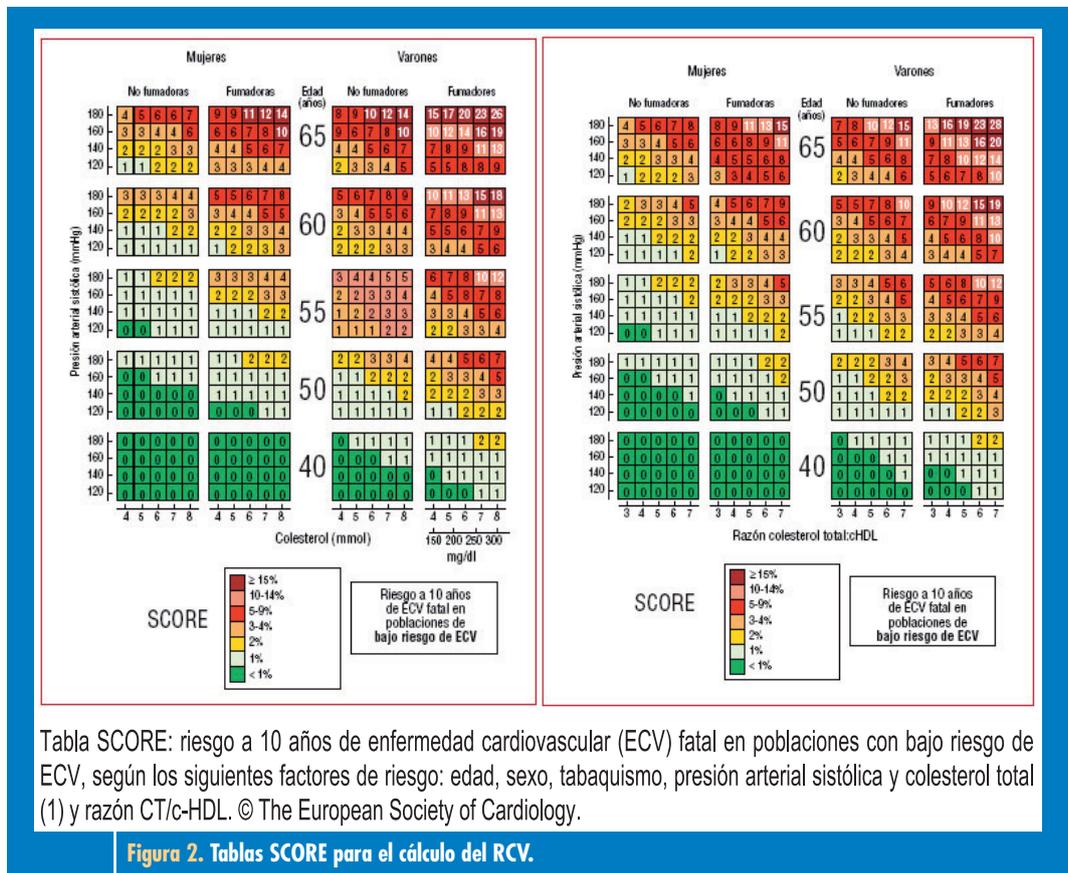
En las **exploraciones complementarias** solicitaremos un perfil lipídico completo (CT, cHDL, TG y cLDL) y otras analíticas para completar el perfil de RCV y descartar las causas secundarias de las DLP (hemograma, glucemia, creatinina, ácido úrico, transaminasas, proteinuria, TSH, etc). Se debe de realizar un EKG para detectar signos de isquemia o necrosis e hipertrofia de ventrículo izquierdo.

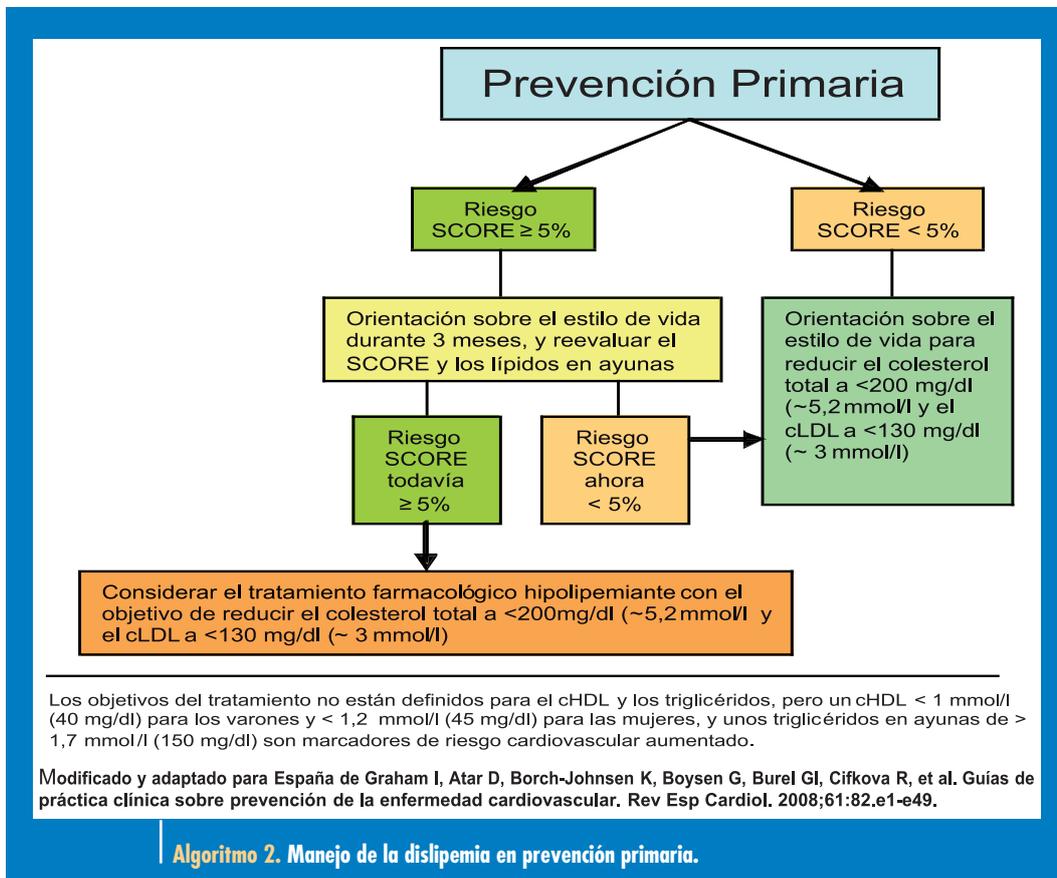
Cálculo del RCV

Una vez estudiado el paciente se debe evaluar clínicamente, valorar la presencia de otros FRCV y calcular su RCV. La prevención primaria de las ECV se centra en el control de los factores de riesgo, elementos asociados a la incidencia y mortalidad por estas enfermedades (26,27). La mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria cardiovascular es el cálculo del RCV de una manera precisa (28,29).

En España se recomienda el uso de las Tablas SCORE para países de bajo RCV (30) por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) (31), y la mayoría de las Sociedades Científicas (Figura 2), que tiene una versión calibrada para la población española (32), aunque también se puede calcular por las tablas de Framingham (33) y las tablas de REGICOR (34). **El RCV solamente se debe calcular en prevención primaria.**

Para el manejo de la DLP en prevención primaria lo primero es calcular el RCV con las tablas SCORE y actuar en función del RCV obtenido (Algoritmo 2) (28). Si el RCV $\geq 5\%$ (alto riesgo de mortalidad cardiovascular), daremos recomendaciones sobre el estilo de vida en 3 meses, en este momento





volvemos a calcular el RCV mediante SCORE y si sigue siendo $\geq 5\%$, además de seguir implementando las modificaciones en el estilo de vida, añadiremos tratamiento farmacológico para lograr un LDL < 130 mg/dl.

Si a los 3 meses el SCORE < 5%, implementaremos modificaciones en el estilo de vida de 12 meses para lograr un CT < 200 mg/dl y un cLDL < 130 mg/dl. En el caso de que el RCV sea de inicio < 5% haremos lo mismo que en el caso anterior.

Objetivos de control

Después de conocer el RCV ya podemos establecer los objetivos de control terapéuticos. No se han modificado los objetivos de control del CT en las Guías americanas del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program*) (30), pero sí los objetivos del IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular de 2007 (28), que han establecido como objetivos de control de CT en prevención primaria un cLDL < 115 mg/dl. Datos del año 2005 muestran que el 50% de la población de Girona presentaba cifras de cLDL > 130 mg/dl (35). Teniendo en cuenta que se trata de una población de baja incidencia de CI (36).

La adaptación para España del IV Documento Conjunto de las Guías Euro-

peas de Prevención Cardiovascular de los objetivos de cLDL CT a la realidad española, por el CEIPC (31), quedarían como objetivos para la prevención primaria un cLDL < 130 mg/dl. En la **Tabla 6** se muestran los objetivos de prevención primaria de las dos Guías de consenso más importantes.

Tabla 6

Objetivos de control de cLDL*

Objetivos del NCEP (ATP III Revisión 2004)	Objetivos adaptados para España de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular 2007
PREVENCIÓN SECUNDARIA	
<p>RIESGO ALTO CI o equivalentes de riesgo de CI y RCV > 20% a 10 años: LDL < 100 mg/dl, < 70 mg/dl opcionalmente en muy alto RCV. Inicio del tratamiento farmacológico: LDL ≥ 100, Opcionalmente con LDL < 100 en muy alto RCV</p>	<p>Pacientes con ECV arteriosclerótica establecida, Diabetes tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria y dislipemia primarias aterogénicas: LDL < 100 mg/dl ó < 80 mg/dl si es factible en muy alto RCV. Inicio del tratamiento farmacológico: LDL ≥ 100.</p>
PREVENCIÓN PRIMARIA	
<p>RIESGO MODERADO ALTO 2 o más Factores de Riesgo‡. RCV 10-20% a 10 años: • Objetivo LDL < 130 mg/dl • Inicio del tratamiento farmacológico ≥ 130 mg/dl, opcional entre 100-129 mg/dl.</p>	<p>RCV alto ≥ 5%: • Objetivo LDL < 130 mg/dl. • Inicio tratamiento farmacológico 3 meses después de implementar modificaciones en el estilo de vida, si a pesar de ello el riesgo RCV ≥ 5%.</p>
<p>RIESGO MODERADO 2 o más factores de riesgo. RCV < 10% a 10 años: • Objetivo LDL < 130 mg/dl • Inicio del tratamiento farmacológico ≥ 160 mg/dl</p>	<p>RCV < 5%: • Objetivo LDL < 130 mg/dl. • Inicio del tratamiento farmacológico 12 meses después de implementar modificaciones en el estilo de vida, si a pesar de ello el riesgo RCV ≥ 5%.</p>
<p>RIESGO BAJO 0-1 Factores de riesgo: • Objetivo LDL < 160 mg/dl. • Inicio del tratamiento farmacológico ≥ 190 mg/dl, opcional entre 160-189 mg/dl.</p>	

*Siempre irá precedido de modificaciones en el estilo de vida.

**CI incluye: infarto de miocardio, angina estable o inestable, angioplastia.

Equivalente de riesgo de CI incluye: enfermedad arterial periférica, aneurisma aorta abdominal, enfermedad arteria carotídea (ictus o accidente isquémico transitorio, obstrucción de arteria carótida > 50%) y diabetes.

‡ Factores de Riesgo: tabaco, HTA (PA ≥ 140/90 mmHg o estar en tratamiento antihipertensivo, HDL < 40 mg/dl, historia familiar de CI prematura (antes de los 55 años en varones familiares de 1º grado, y antes de los 65 años en mujeres familiares de 1º grado), edad (≥ 45 años en varones y ≥ 55 años en mujeres).

Establecer prioridades en prevención cardiovascular

Los pacientes de alto riesgo se pueden beneficiar de una intervención orientada a la detección, estratificación y control del RCV individual. Aunque los individuos de alto riesgo son los que tienen más posibilidades de obtener un beneficio clínico con las intervenciones preventivas, la mayoría de los casos de ECV se dan en sujetos con riesgo bajo o intermedio, por ser ésta una población mucho más numerosa, fenómeno conocido como la paradoja de Rose (37).

Las prioridades de la prevención cardiovascular (28), en la práctica clínica, son por este orden:

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.
2. Pacientes asintomáticos con RCV elevado debido a:
 - a. Múltiples factores de riesgo que producen un RCV $\geq 5\%$ según SCORE.
 - b. Diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1 con microalbuminuria.
 - c. Aumento marcado de los FR individuales especialmente si se acompaña de afectación de órganos diana.
3. Familiares de pacientes con ECV prematura o con muy alto riesgo.

Control integral de todos los FRV

En la población general además de conseguir los objetivos lipídicos se debe reducir el RCV global controlando intensivamente todos los FRCV presentes en un individuo recomendándose en prevención primaria (28):

1. Favorecer que todos los individuos con bajo riesgo de ECV se mantengan toda la vida en esa situación, y ayudar a los que tienen un riesgo cardiovascular aumentado a reducirlo.
2. Conseguir que la población tienda a mantenerse saludable:
 - No fumar.
 - Seleccionar alimentos saludables.
 - Actividad física: 30 minutos de actividad moderada diaria.
 - Índice de masa corporal (IMC) < 25 y evitar la obesidad central.
 - PA $< 140/90$ mmHg.
 - Colesterol total < 5 mmol/l (200 mg/dl).
 - LDL < 3 mmol/l (130 mg/dl).
 - Glucemia < 6 mmol/l (110 mg/dl)

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA: MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

El tratamiento de la dislipemia se fundamenta en dos pilares (Figura 3):



Figura 3. Estrategias de tratamiento en las dislipemias.

1. Los cambios en del estilo de vida son el tratamiento de primer línea si no se alcanzan los objetivos lipídicos y ayudan a controlar otros factores de riesgo. Con estas intervenciones podemos reducir las cifras de cLDL hasta un 30%.
2. El tratamiento farmacológico, seleccionando los fármacos adecuados constituye el otro pilar del tratamiento, consiguiendo reducciones de hasta el 65% del cLDL.

Con estas dos intervenciones tendremos que controlar a nuestros pacientes para lograr los objetivos, tanto en prevención primaria, como en prevención secundaria.

Tabaco

A todo paciente con DLP que fume se le debe ofrecer consejo para el cese del tabaquismo y mantener la abstinencia del tabaco, con apoyo de terapia grupal y/o farmacológica, ya que el dejar de fumar es la medida más coste-efectiva en prevención cardiovascular. El **abandono del hábito tabáquico** (38) es un objetivo prioritario en los pacientes dislipémicos, especialmente en aquellos con CI. Aunque el beneficio del abandono es inmediato (desde los primeros días), el riesgo tarda aproximadamente dos años en igualarse a la población no fumadora (39).

Dieta

La dieta es un de los pilares básicos del tratamiento no farmacológico tanto en prevención primaria como en prevención secundaria (38). Con la **dieta mediterránea** (sustituyendo las grasas saturadas de origen animal por grasas moinsaturadas (ácido linoleico), frutas, verduras, hortalizas, pescados, cereales (trigo), consumo moderado de vino, rica en antioxidantes y fibra) se consiguió una reducción de la mortalidad coronaria del 65% en el estudio de Lyon (40). Adicionalmente consigue una reducción del 5-15% de CT y LDL. Se aconseja limitar el consumo de carnes, leche y derivados e hidratos de carbono simples. La ingesta de grasas recomendada debe ser menor del 30% del total de calorías ingeridas (< 7% grasas saturadas, < 10% poliinsaturadas y > 20% de monoinsaturadas –aceite de oliva–).

La dieta forma parte de los cambios en el estilo de vida y debe asociarse a un incremento de la actividad física y al abandono del tabaco, junto con el consumo moderado de vino. Estas cuatro medidas son muy eficaces para obtener un aumento del HDL.

Ejercicio físico

La práctica regular de ejercicio físico en prevención primaria reduce el RCV (38). En pacientes coronarios reduce la mortalidad cardiovascular y total. La **realización de ejercicio físico** proporciona un aumento de la capacidad funcional y del consumo máximo de oxígeno, mejora la capacidad de esfuerzo submáximo prolongado, modifica la función plaquetaria aumentando la fibrinólisis, mejora el perfil lipídico (disminuye CT, LDL y TG, y aumenta el HDL), aumenta la sensibilidad a la glucosa y mejora el perfil glucémico y tensional, mejora la calidad de vida, mejora la sensación de bienestar, reduce la depresión, la ansiedad, la osteoporosis, el cáncer de colon, de mama y contribuye a la modificación de otros FRCV como el tabaquismo y la reducción de peso. Se recomienda la realización de ejercicio físico adaptado a las características físicas y limitaciones individuales. A todo paciente con dislipemia se le debe recomendar la práctica regular de ejercicio físico isotónico aerobio moderado, al menos 30 minutos al día, la mayoría de los días de la semana adaptada a sus características individuales, esta actitud puede aportar importantes beneficios.

Reducción del peso corporal

En los pacientes obesos o con sobrepeso, el objetivo es **alcanzar el peso ideal** con un IMC lo más próximo a 25, de forma realista, individualizada y compartida con el enfermo. Reducciones moderadas del 5-10% sobre la situación de partida puede ser un objetivo apropiado para muchos pacientes (38,41).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA

La **decisión de iniciar tratamiento farmacológico en las estrategias de prevención primaria debe basarse**, como indican las guías, **en el RCV basal del paciente de sufrir el evento clínico que se pretende evitar.**

Según las evidencias actuales, el tratamiento farmacológico es coste-eficaz en la prevención primaria de pacientes de alto RCV a 10 años ($\geq 5\%$ según SCORE y $\geq 20\%$ según Framingham y Regicor), con una desfavorable relación en individuos de bajo riesgo ($\leq 2\%$ según SCORE y $\leq 10\%$ según Framingham y Regicor), debiendo individualizar en los individuos con RCV intermedio.

Las estatinas son los hipolipemiantes de elección (**Algoritmo 3**), ya que han demostrado reducir el número de episodios coronarios y la mortalidad coronaria (42,43,44).

Los beneficios pronósticos del tratamiento de las DLP con estatinas han sido analizados en numerosos estudios [WOSCOP con pravastatina (45), AFCAPS/TexCAPS con lovastatina (46), ASCOT-LLA con atorvasatina (47), ALLHAT-LLT con pravastatina (48), CARDS con atorvasatina (49), MEGA con pravastatina (50) y JUPITER con rosuvastatina (51)], y en el metaanálisis de estudios en prevención primaria. En la mayoría de los casos estos efectos guardan relación con la reducción del LDL, aunque también puede ser debidos a otros efectos beneficiosos conocidos como efectos pleiotrópicos.



Algoritmo 3. Tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención primaria.

Los resultados del análisis de meta-regresión de Robinson et al (52) indican que, con independencia de la estrategia hipolipemiante, el beneficio pronóstico del tratamiento hipolipemiante observado en 19 ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria se explica de forma casi exclusiva por la reducción del LDL.

Por lo tanto, con base en los resultados de este análisis, **la selección de la estatina debe guiarse por su eficacia en reducir el LDL en función de los objetivos lipídicos de cada paciente**, más que por los posibles efectos pleiotrópicos, teniendo en cuenta otros factores como el coste, interacciones farmacológicas y seguridad. Las dosis iniciales y las de mantenimiento de las estatinas deben ser las necesarias para alcanzar los objetivos de control.

Cuando no se puedan utilizar estatinas o éstas estén contraindicadas la alternativa son la ezetimiba, las resinas y la niacina.

Puntos Clave

- La Prevención Primaria (PP) se plantea a dos niveles, mediante estrategias poblacionales con políticas de Salud Pública, y estrategias individuales de alto riesgo cardiovascular.
- El estudio de las dislipemias se debe realizar con un doble objetivo: tipificar la alteración lipídica que sufre el paciente y calcular su RCV.
- El RCV sólo debe calcularse en PP.
- Para el cálculo del RCV en España se recomiendan las tablas SCORE para países de bajo RCV.
- En PP el objetivo de control es lograr un cLDL < 130 mg/dl.
- Las mayores prioridades en prevención cardiovascular son los individuos con ECV establecida y los que presentan un RCV más elevado.
- Además de conseguir los objetivos lipídicos se debe reducir el RCV global controlando intensivamente todos los FRCV presentes en un individuo.
- Las modificaciones en el estilo de vida son uno de los pilares básicos del tratamiento en PP, y siempre deben preceder en el tiempo al tratamiento farmacológico.
- La decisión de iniciar tratamiento farmacológico en las estrategias de PP debe basarse en el RCV basal del paciente, siendo la intervención coste-efectiva en individuos con alto RCV ($\geq 5\%$ según las tablas SCORE).
- Las estatinas son los fármacos de elección.

Prevención secundaria

Se entiende por prevención secundaria cardiovascular (PS), aquellas actuaciones encaminadas a evitar un nuevo episodio cardiovascular en aquellas personas que ya han padecido una enfermedad cardiovascular, fundamentalmente CI. Podemos considerar también PS el tratamiento en pacientes que, sin haber tenido un episodio cardiovascular, presentan enfermedad aterosclerótica conocida y alto RCV, como sucede con la diabetes mellitus tipo 2 o la diabetes tipo 1 con microalbuminuria y las DLP primarias aterogénicas (hipercolesterolemia familiar, hiperlipemia familiar combinada y diabetilipoproteinemia) (28). Por lo tanto, en prevención secundaria no es necesario calcular el RCV, ya que éste es siempre muy alto. **La PS de la CI es prioritaria en la práctica clínica.** En estos pacientes existe un alto riesgo de recidiva y muerte precoz.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN PS

Las recomendaciones recogidas en las Guías de Práctica Clínica son muy similares a este respecto. **Existe consenso en conseguir un cLDL < 100 mg/dl en PS.** En pacientes de muy alto riesgo se persigue un objetivo cLDL < 70-80 mg/dl si es factible (Tabla 6) (28,29), aunque existen evidencias que avalan esta postura, no existe consenso generalizado

Aunque los objetivos del tratamiento no los determinan los niveles de cHDL y TG, éstos son indicadores de incremento del RCV, y su adecuado control disminuye el riesgo residual en los pacientes con CI. Se considera que cifras de TG > 200 mg/dl aumentan el riesgo coronario y cifras superiores a 1.000 mg/dl conllevan un riesgo de pancreatitis aguda. **En PS se recomiendan unos niveles de TG < 150 mg/dl y unos niveles de cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 45 mg/dl en mujeres para disminuir el riesgo residual.**

Cuando los niveles de TG son superiores a 400 mg/dl, la fórmula de Friedewald para el cálculo del cLDL pierde precisión, y mientras no dispongamos de la determinación directa del cLDL en atención primaria, se recomienda usar como objetivo terapéutico el colesterol no-HDL. **El objetivo de Col-no HDL en PS es < 130 mg/dl.**

Estrategia terapéutica y manejo del paciente con enfermedad cardiovascular en PS orientada a la consecución de objetivos:

La estrategia terapéutica recomendada para el manejo de la ECV en atención primaria más adecuada es realizar de forma secuencial y estructurada las actividades (53) recogidas en la **Tabla 7** y en el **Algoritmo 4** (54).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN PS

Las concentraciones plasmáticas de cLDL pueden reducirse con diferentes fármacos en monoterapia o en combinación: estatinas, ezetimiba, resinas y ácido nicotínico. En ocasiones será necesario el tratamiento combinado para lograr los objetivos terapéuticos. En la **Tabla 8** se resume la acción de los distintos fármacos hipolipemiantes sobre los niveles de lípidos.

Las **estatinas son los fármacos de elección y más potentes** para disminuir los niveles de CT y de cLDL de pacientes con ECV y CI. Disminuyen el cLDL entre un 15-65%, los TG en un 10-20% y pueden aumentar en un 5-15% el cHDL. Han demostrado disminuir el número de episodios cardiovasculares, la mortalidad total (55,56) y a dosis altas evitan la progresión, estabilizan e incluso pueden revertir las placas de ateroma, con mínimos efectos adversos.

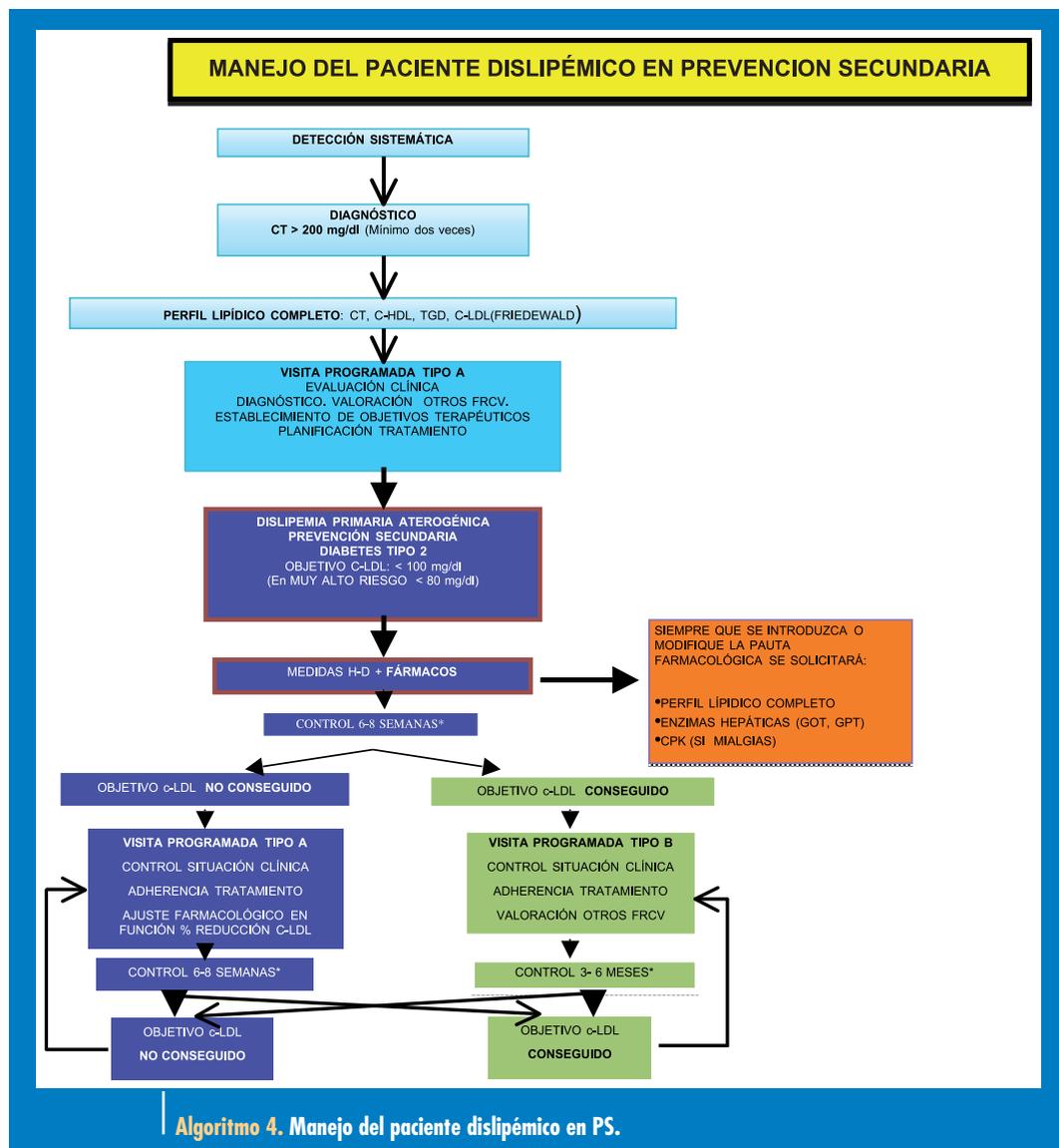
Los resultados del metaanálisis CTT (57) señalan que la reducción del riesgo es proporcional a la disminución absoluta del cLDL y que la proporción de la reducción del riesgo es independiente de las concentraciones basales de CT y otras características (edad, sexo o enfermedad cardiovascular).

En la actualidad se indica el tratamiento de forma inmediata después de un síndrome coronario agudo, en base a los resultados de los ensayos el MIRACL (58), PROVE-IT (59) y A a Z (fase Z) (60).

Tabla 7

Manejo del paciente con ECV en Atención Primaria

- Identificación de los FRCV
- Control estricto de todos los FRCV y modificación en el estilo de vida con los siguientes objetivos:
 - Abandono del hábito tabáquico
 - Realización del ejercicio físico
 - En obesos o sobrepeso alcanzar el peso ideal
 - Dieta mediterránea
 - En hipertensos: PA < 130/80 y dieta sosa
 - En diabéticos: glucemia < 110 mg/dl y Hb A1c < 6,5%
- Tratamiento farmacológico
- Control y seguimiento para conseguir los objetivos
- Estrategias de prevención después de un ECV de nuevos eventos



Los beneficios de las estatinas en la enfermedad coronaria estable de pacientes ambulatorios con dosis convencionales de estatinas frente a placebo están bien establecidos desde los estudios 4S (61), CARE (62), LIPID (63) y HPS (64).

Los ensayos clínicos que comparan la terapia convencional con la terapia intensiva en pacientes coronarios, incluyen, además de los ensayos PROVE-IT (59) y A a Z (fase Z) (60), al GREACE (65), TNT (66) e IDEAL (67).

En el reciente metaanálisis de Josan Kiranbir et al (68) corrobora los resultados obtenidos en los ensayos anteriores, comparando la eficacia y seguridad de la terapia intensiva con estatinas en 6 ensayos: PROVE-IT (59), A a Z (60), TNT (66), IDEAL (67), REVERSAL (69) y SAGE (70). Concluye que el régimen intensivo consigue reducciones adicionales de cLDL de 28 mg/dl (0,72 mmol/l) de forma segura, y que más de la mitad de los pacientes no alcanzan los objetivos de control en PS (cLDL < 2 mmol/l) a pesar del tratamiento intensivo con estatinas.

Tabla 8

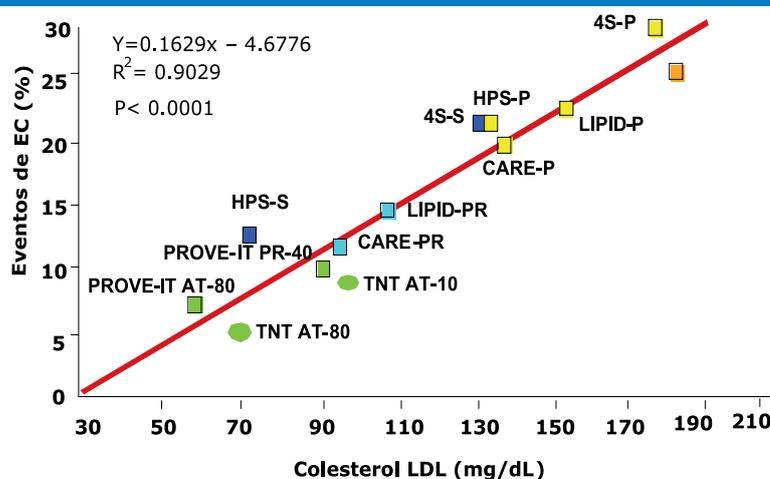
Farmacoterapia de las dislipemias

	LDL	HDL	Triglicéridos
Resinas	↓ ↓ 15-30%	↑ 3-5% ○ =	↑ ○ =
Estatinas	↓ ↓ 25-65%	↑ 5-15% ○ =	↓ 14-30%
Ezetimiba	↓ 16- 20%	↑ 1-5%	↓ 2-5%
Ác. Nicotínico	↓ 10-25%	↑ ↑ 15-35%	↓ ↓ 20-50%
Fibratos	↓ 5-20% ○ =	↑ ↑ 10-20%	↓ ↓ 20-50%
Ac. Grasos ω-3	↑ ○ ↓	↑ 5-13%	↓ ↓ 28-45%

A la luz de estos nuevos estudios publicados recientemente, podemos concluir que la tasa de eventos coronarios en PS es directamente proporcional a la reducción en las concentraciones de CT cLDL.

Los resultados de estos estudios confirman la relación directa entre la reducción del cLDL con el tratamiento y el riesgo absoluto de eventos coronarios, y que mayores reducciones del cLDL se asocian a mayores beneficios clínicos. La cifra óptima podría situarse entre 50-70 mg/dl (71). Incluso se podría predecir que para PS la tasa de eventos coronarios se aproxima a cero para unas concentraciones de cLDL de 30 mg/dl según se observa en la **Figura 4**.

Esto ha dado lugar a que las últimas recomendaciones en las guías en PS siempre se debe tener el cLDL por debajo de 100 mg/dl, y en los pacientes de muy alto riesgo < 70-80 mg/dl, si es factible.



Tomado de O'Keefe JH, et al. **Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal.** *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43(11):2142-6.

Figura 4. Reducción de LDL y reducción de eventos coronarios en prevención secundaria con estatinas.

A la hora de elegir una estatina debemos tener en cuenta:

1. **Conocer los niveles de partida del LDL** del paciente antes o en el momento del evento cardiovascular, ya que después de un infarto, por efecto de la inflamación, disminuyen los niveles de cLDL y para conocer los niveles reales se debería realizar una determinación a los 3 meses.
2. **Calcular el porcentaje de reducción de cLDL necesario para lograr los objetivos terapéuticos** a partir de los niveles de partida (Tabla de Masana, calculadora de Calrivas o cálculo matemático).
3. **Conocer la potencia de reducción de cLDL de las estatinas:** el análisis dosis-respuesta de todas las estatinas demuestra que la eficacia en la reducción del cLDL tiene una relación logarítmica lineal. El orden de potencia hipolipemiente de las estatinas cuando se comparan miligramo a miligramo es: rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina. El porcentaje de reducción de cLDL de las distintas estatinas se muestra en la **Tabla 9** y también nos puede servir de ayuda para calcular, *a priori*, la que vamos a necesitar en función del porcentaje de reducción necesario para lograr el objetivo terapéutico.
4. **Conocer la susceptibilidad individual a las estatinas**, no todos los pacientes responden de la misma manera a la misma dosis. La mayor reducción se consigue con la primera dosis, por ello, la respuesta a la primera dosis es la más importante y a partir de ella podremos saber si logramos los objetivos titulando la dosis de estatinas o necesitaremos tratamiento de combinación.
5. **Tener en cuenta la limitación que tienen todas las estatinas al ser tituladas** (reducción del 6% cada vez que dupliquemos la dosis).

Tabla 9

Porcentaje de reducción de LDL de las estatinas (75)

Estatina	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%	61-65%
Pravastatina*	10 mg	20 mg	40 mg					
Fluvastatina	20 mg	40 mg	80 mg					
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80				
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg			
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Rosuvastatina*				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg

*Estatinas hidrosolubles

Modificado de: Mahley y Bersot. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill, New York 2005;11:933-966.

6. **Titular hasta la dosis máxima tolerada y si aún no conseguimos los objetivos, usar terapia combinada** con ezetimiba, resinas, o ácido nicotínico nos va a permitir elegir la estrategia del tratamiento más oportuno para alcanzar el objetivo de control en cada paciente.

Para el **seguimiento** de los pacientes en tratamiento con estatinas se debe realizar un primer control analítico a las 6-8 semanas del inicio del tratamiento y siempre que titulemos la dosis de la estatina con control de transaminasas y CK. **Si las transaminasas se elevan más de 3 veces y/o la CK más de 10 veces del valor normal se suspenderá el tratamiento con estatinas.** Siempre ante la presencia de síntomas musculares se deben valorar factores desencadenantes (ejercicio, interacciones farmacológicas, etc) y hacer determinaciones de CK. Además se debe educar al paciente sobre estos síntomas para que esté alerta e informen al médico de cualquier síntoma potencialmente grave.

La ezetimiba, las resinas y el ácido nicotínico son fármacos alternativos a las estatinas y se suelen usar en combinación con estas. En la **Tabla 10** se resume el manejo clínico de los diversos fármacos hipolipemiantes y en la **Tabla 11** se describen los principales fármacos hipolipemiantes.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

El abordaje de los TG elevados y del cHLD bajo, desde el punto de vista del RCV se consideran objetivos secundarios, siempre subordinados a la consecución del descenso del cLDL.

En circunstancias clínicas especiales será necesario realizar un abordaje específico de este problema. La cifra de los TG plasmáticos que presente un determinado paciente definirá el conjunto de actuaciones a desarrollar (**Algoritmo 5**).

Si el paciente presenta $TG \geq 500$ mg/dl, el riesgo fundamental que tiene es el desarrollo de una pancreatitis, sobre todo si los $TG \geq 1.000$ mg/dl. Debemos descartar causas secundarias y/o factores agravantes que puedan ser abordados y corregidos específicamente. En caso de persistir la elevación de los TG será necesario un abordaje terapéutico enérgico con modificaciones en el estilo de vida estrictas, restringiendo la ingesta de grasas a menos del 15% del total, suprimiendo el alcohol, normalizando el peso y estimulando la realización de ejercicio físico. **Los fármacos de elección serán los fibratos**, recomendando fenofibrato a dosis de 145-200 mg/día. Los ácidos grasos omega-3, a dosis de 2-4 g/día y el ácido nicotínico son la alternativa a los fibratos, consiguen reducciones importantes de los TG y se pueden emplear asociados a los fi-

Tabla 10

Tratamiento farmacológico de las dislipemias

	Elección	Alternativa	Combinación
Aumento cLDL TG < 200 mg/dL	Estatinas	Ezetimiba Resinas A. Nicotínico**	Estatinas + Ezetimibe Estatinas + Resinas Estatinas + Omega 3* Estatinas + A. Nicotínico** Estatinas + Esteroles vegetales
Aumento cLDL TG 200-400 y/o disminución HDL	Estatinas	Fibratos A. Nicotínico	Fibratos+Resinas*** Fibratos+Estatinas# A. Nicotínico+Estatinas**
Aumento cLDL TG >400 y/o disminución HDL	Fibratos	Estatinas A. Nicotínico	Estatinas+Fibratos Estatinas+Omega 3## A. Nicotínico+Omega 3†
Aumento TG	Fibratos	A. Nicotínico Omega 3†	A. Nicotínico+Omega 3† Fibratos+Omega 3†

*Asociación permitida en pacientes que han tenido recientemente un IAM con dosis de Omega 3 de 1g/día.

** El ácido nicotínico asociado a laropiprant es una alternativa en monoterapia en los casos en que el tratamiento con estatinas no se considere apropiado o no sea tolerado por el paciente y se puede utilizar en combinación con estatinas cuando éstas no consiguen los efectos esperados sobre los niveles lipídicos y tienen HDL baja.

***Asociación permisible si los triglicéridos son menores de 200 mg/dl y persiste un LDL elevado, puesto que las resinas elevan los TG.

#Los efectos secundarios aumentan, por lo que debe extremarse la vigilancia sobre la toxicidad hepática y muscular. El gemfibrozilo está contraindicado, por su mayor riesgo de miopatía, siendo de elección el fenofibrato y entre las estatinas, la pravastatina (fluvastatina, sinvastatina, atorvastatina y rosuvastatina como alternativas), comenzando a dosis bajas (25% de la máxima). Es preferible tomar el fibrato por la mañana y la estatina por la noche.

Asociación permitida si con estatinas no se ha logrado controlar la hipertrigliceridemia. La dosis de Omega 3 ha de ser en este caso 3-4 g/día administrada por la mañana y la estatina por la noche.

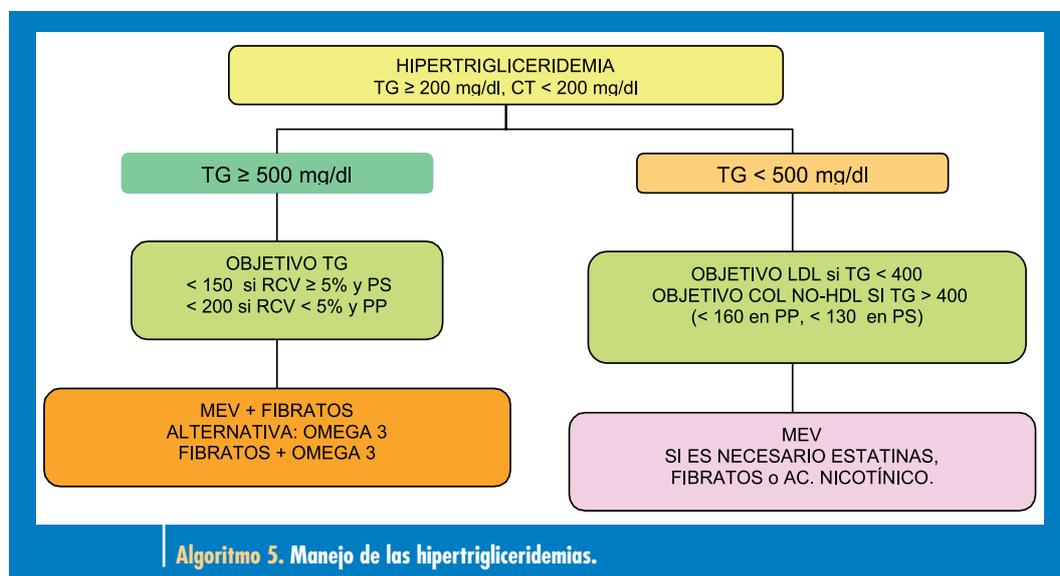
†Las pautas del NCEP III recomiendan los ácidos grasos omega 3 como complemento o alternativa a los fibratos y al ácido nicotínico para reducir los TG.

Elaborado a partir de Brakert E. Circulation 2003;107:31-28; Grundy et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227-39. Guías Europeas de prevención RCV 2007. Rev Esp Cardiol 2008;61:82.e1-49.

Tabla 11

Fármacos hipolipemiantes

Fármacos y dosis	Indicaciones	Efectos secundarios	Contraindicaciones	Interacciones
Estatinas: Atorvastatina 10-80 mg Fluvastatina 20-80 mg Lovastatina 20-80 mg Pravastatina 20-40 mg Rosuvastatina 5-40 mg Simvastatina 10-80 mg	Hipercolesterolemia Hiperlipemia mixta con predominio de hipercolesterolemia	Alteraciones digestivas, mialgias, miositis, rabdomiolisis con insuficiencia renal, hepatopatía, insomnio, mareos y cefaleas.	Alergia Embarazo, lactancia Insuficiencia hepática grave. Miopatía	Quinidida, verapamilo diltiazem, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, rifampicina, ciclosporina, gemfibrozilo, hierba de San Juan
Fibratos: Gemfibrozilo 900-1200 mg Fenofibrato 145-300 mg Bezafibrato 400-600 mg	Hipertrigliceridemias Hiperlipemia mixta con predominio de la hipertrigliceridemias.	Dolor abdominal Diarrea Disfunción eréctil Mialgias Hepatopatía Erupción cutánea.	Alergia Enfermedad hepática grave. Enfermedad renal grave Litiasis biliar Embarazo o lactancia	Anticoagulantes orales Sulfonilureas
Ezetimibe 10 mg	Hipercolesterolemia (alternativa o asociada a las estatinas) Sitosterolemia.	Molestias digestivas Cefalea y mareos Sinusitis, faringitis e infecciones de vías respiratorias altas. Hipertransaminasemia. Mialgias, fatiga y artralgias	Alergia Hepatopatía grave Embarazo o lactancia Menores de 10 años	Antiácidos Ciclosporinas Resinas
Resinas: Resincolesteramina 8-16 g. Colestipol 5-15 g Filicol 6-9 g	Hipercolesterolemia (alternativa o en asociación con la estatinas en adultos, monoterapia en niños)	Intolerancia digestiva, flatulencia, estreñimiento, esteatorrea, hipertransaminasemia transitoria. Aumento de los TG	Alergia Estreñimiento Hipertrigliceridemias > 400 mg/dl	Digital, tiroxina, fenobarbital, betabloqueantes, salicilatos, tetraciclinas, hierro, ácido fólico, anticoagulantes orales.
A. nicotínico 1-2 g.	Hipercolesterolemia con cHDL bajo, hiperlipemias mixtas, hipertrigliceridemias como alternativa a los fibratos.	Eritema, prurito, erupciones y acantosis <i>nigricans</i> , dispepsias inducción de la resistencia a la insulina y aumento del ácido úrico. Puede empeorar las úlceras gastrointestinales.	Alergia, Enfermedad hepática crónica. Gota grave.	
Ácidos grasos omega 3: 1-4 g.	Hipertrigliceridemias endógena sólo o como alternativa a los fibratos. Asociado a estatinas en pacientes con antecedentes de infarto.	Náuseas Dispepsia Aumento del tiempo de hemorragia	Alergia Hipertrigliceridemias exógenas Niños Embarazo o lactancia	Anticoagulantes orales



bratos en el caso de no conseguir el objetivo (< 500 mg/dl) sólo con ellos.

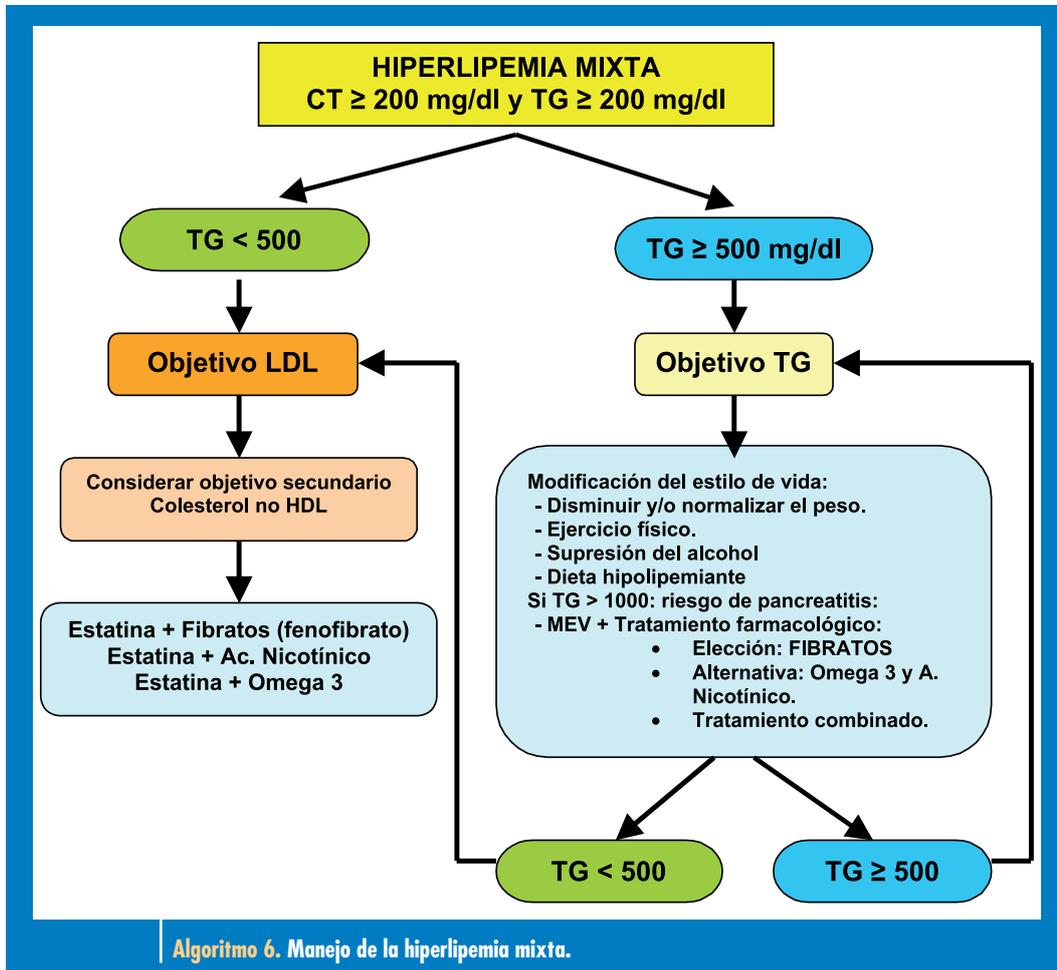
Si un paciente presenta TG elevados sin llegar a los 400 mg/dl, el abordaje terapéutico gravitará fundamentalmente en función de la cifra de cLDL y del RCV que presente el paciente. Es muy probable que con las modificaciones en el estilo de vida y, si fuera necesario, con estatinas, se consiga el objetivo de control de los TG una vez alcanzado el del cLDL. **El objetivo será unos TG < 150 mg/dl en PS.**

En el caso de presentar valores de TG > 400 mg/dl, para valorar el grado de control utilizaremos, en vez del nivel de cLDL, el nivel de colesterol no-HDL. **Los objetivos del c-no HDL que se establecen en PS serán < 130 mg/dl.** Los objetivos de control de los TG son los mismos que en la situación anterior.

Los fármacos de elección para esta situación son también las estatinas (72). Si con dosis medias-altas de estatinas no se consiguen los objetivos de control, en cualquiera de los dos parámetros, puede asociarse a la estatina un fibrato (fenofibrato, a dosis de 145 mg/día) separando 12 horas las tomas de ambos fármacos. Los ácidos grasos omega-3 y el ácido nicotínico son la alternativa a los fibratos.

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS MIXTAS

En los pacientes con hiperlipemia mixtas, si predomina el CT sobre los TG o los TG < 500 mg/dl, el objetivo primario sigue siendo el cLDL < 100 mg/dl. El tratamiento de elección son las estatinas, solas o en combinación. Cuando el cLDL estimado por la fórmula de Friedewald no se pueda calcular, cuando los TG > 400 mg/dl, mientras no dispongamos de la determinación directa de cLDL, debemos utilizar el CT no-HDL, según se observa en el **Algoritmo 6.**



Si los TG ≥ 500 mg/dl, el objetivo será conseguir unos niveles de TG < 150 mg/dl, implementando modificaciones en el estilo de vida (MEV) y, en caso de que los TG > 1000 mg/dl, existe riesgo de pancreatitis y además de implementar las MEV se debe tratar farmacológicamente, siendo el tratamiento de elección los fibratos.

INDICACIONES DE LA TERAPIA COMBINADA

El deficiente grado de control de la hipercolesterolemia, ha llevado al desarrollo del concepto de terapia farmacológica combinada con mecanismos de acción complementarios para un manejo más eficaz de la hipercolesterolemia y del riesgo cardiovascular asociado. De hecho, las recomendaciones actuales sugieren asociar el uso de estatinas a otros fármacos hipolipemiantes para alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL o para corregir otros trastornos lipídicos asociados a un incremento del riesgo cardiovascular residual cuando no resulta suficiente el uso de monoterapia con estatinas.

Tabla 12

Efecto del tratamiento combinado sobre las concentraciones de lípidos

	Estatina + Ezetimiba	Estatina + A. Nicotínico	Estatina + Fenofibrato	Estatina + Resinas
cLDL	↓55-72%	↓45-50%	↓40-45%	↓45-60%
TG	↓30-35%	↓45-50%	↓50-55%	= ó ↑
cHDL	↑10-15%	↑30-35%	↑15-20%	↑5-15%

Modificado de Gerd Assmann et al. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease and International arteriosclerosis society, 2008 Prous Science. Barcelona. Pag 63.

Utilizar dos fármacos con distintos mecanismos de acción y a dosis bajas, en lugar de uno a dosis más altas, puede incrementar la reducción en las cifras de CT, por efecto sinérgico o de potenciación, minimizar los efectos adversos e incluso abaratar el tratamiento.

En general, la terapia combinada se indica en PS cuando no se alcanzan los objetivos de control, en las DLP mixtas, DLP genéticas aterogénicas, y en la disminución del riesgo residual de las DLP aterogénicas.

En estos casos es útil la asociación de las estatinas con otros fármacos hipolipemiantes que tengan un mecanismo de acción complementario y potencien su efecto sobre el cLDL y otras fracciones lipídicas. La ezetimiba, las resinas, el ácido nicotínico, los fibratos, los ácidos grasos omega 3 y los esteroides vegetales regulan los lípidos séricos por diferentes mecanismos, y seleccionados sobre la base de seguridad y eficacia, se han asociado a las estatinas para incrementar su eficacia para lograr un mejor control lipídico (Tabla 12) (73).

Con la terapia combinada deben extremarse las precauciones por el mayor riesgo de efectos adversos (Tabla 13) (74).

Tabla 13

Precauciones a tener en cuenta en la terapia combinada

- Función renal normal
- Vigilar las posibles interacciones con otros fármacos.
- Comenzar con dosis bajas y separadas en el día, excepto ezetimiba
- Determinar periódicamente (cada 3 meses) las transaminasas y la CK.
- Retirar la terapia si las transaminasas se elevan más de 3 veces del valor normal.
- Retirar la terapia si la CK se eleva más de 10 veces el valor normal.
- Si aparecen mialgias con CK normal descartar otras causas.

Tomado de Pérez-Jiménez P, Fuentes Jiménez F, Fernández de la Puebla RA, López Miranda J. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar. Cardiovascular Risk Factors 2002;11:174-83.

Puntos Clave

- La PS de la cardiopatía isquémica es prioritaria en la práctica clínica.
- Los objetivos terapéuticos son lograr un cLDL < 100 mg/dl, y si es factible < 70-80 mg/dl en individuos de muy alto riesgo.
- El objetivo secundario es conseguir un colesterol no-HDL < 130 mg/dl.
- Niveles de TG < 150 mg/dl, cHDL < 40 en el varón y < 54 mg/dl en la mujer disminuyen el riesgo residual de estos pacientes.
- La estrategia terapéutica más adecuada es el tratamiento farmacológico de inicio a la vez que iniciamos modificaciones en el estilo de vida para controlar intensivamente todos los FRCV presentes, con la finalidad de evitar un nuevo evento cardiovascular.
- Las estatinas son los fármacos de elección en las hipercolesterolemias. Ezetimiba, resinas y Ác. Nicotínico son la alternativa, solos o en combinación con las estatinas.
- Los fármacos de elección en las hipertrigliceridemias son los fibratos. Ác. Grasos Omega 3 y Ác. Nicotínico son la alternativa a éstos solos o en combinación con ellos.
- Durante el tratamiento con estatinas se deben monitorizar las transaminasas y si se elevan más de 3 veces del valor normal se suspenderá el tratamiento. Si aparecen mialgias, se solicitará la CK y si se eleva más de 10 veces del valor normal se suspenderá el tratamiento.

Bibliografía

- (1) Instituto Nacional de estadística. Defunciones según la causa de muerte 2006. Madrid: INE; 2008. <http://www.ine.es/prensa/prensa.htm>.
- (2) Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. INFORME SEA 2007. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS. <http://www.searteriosclerosis.com/web/contenidos/secciones/71/informe-sea-2007>.
- (3) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- (4) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
- (5) Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-500 y Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-77.
- (6) Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41:1-211.
- (7) Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986;57:5G-10G.
- (8) Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- (9) Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005;124:606-12.
- (10) Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Giménez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:726-9.
- (11) Civera F, Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, et al. Estudio Hispalipid. *Clin Invest Arterioescl.* 2003;15 Supl 1:53-4.
- (12) Rodríguez-Coca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S, et al. Grado de control de la dislipemias en los pacientes españoles atendidos en atención primaria. Estudio LIPOCAP. *Clin Invest Arterioescl* 2006;18:226-38.
- (13) Tranche S, López I, Mostaza Prieto JM, Soler B, Mantilla MT, Taboada M, et al. Control de los factores de riesgo en prevención secundaria. Estudio PRESENA. *Med Clin (Barc)* 2006;38:250-9.
- (14) Sánchez-Chaparro MA, Román García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:421-30.
- (15) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- (16) Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison JR, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
- (17) Kannel WB. Status of risk factor and their consideration in antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1987;59:80A-90A.
- (18) Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285-301.

- (19) Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124:S1-S9.
- (20) Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
- (21) Carmena R, Ordovás JM. Hiperlipoproteinemias: clínica y tratamiento. Madrid: Ediciones Doyma; 1999.
- (22) Villar F, Maiques A, Brotons C, Troncal J, Banegas JR, Lorenzo A, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2007;39(Supl 3):15-26.
- (23) Panisello Royo JM. Actividades preventivas. Cálculo del RCV. Prevención Primaria y Prevención secundaria de la ECV. Semergen. Doc Dislipemias. Edicomplet 2009:19-27.
- (24) Díaz Rodríguez A, García-Norro Herreros FJ, Fierro González D, Panisello Royo, JM, Rodríguez Arroyo LA, Serrano Cumpido A, et al. Semergen. Doc de Dislipemias. Documentos clínicos de Semergen. Edicomplet 2009.
- (25) Mantilla Morató T, Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Lago Deibe F, Llor Vilá C, Maiques Galán A, et al. Dislipemias. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. 3ª Ed. Barcelona: semFYC Ediciones; 2007. [Grupo de dislipemias semFYC].
- (26) Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290:891-7.
- (27) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- (28) Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.
- (29) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- (30) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- (31) Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular *Rev Esp Salud Pública* 2004;78:435-8.
- (32) Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de las tablas SCORE para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.
- (33) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- (34) Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
- (35) Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995-2000-2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:653-9.
- (36) Gil M, Martí H, Elosua R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:349-56.
- (37) Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ* 1981;282:1847-51.
- (38) Gluckman T, Baranowsky B, Ashen D, Henrikson C, McAllister M, Braunstein J, et al. A practical and evidence-based approach to cardiovascular disease risk reduction. *Arch Intern Med* 2004;164:1490-500.

- (39) Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901-11.
- (40) De Lorgeril L. Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779.
- (41) Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001;345:892-902.
- (42) Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- (43) Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
- (44) Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. 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.
- (45) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- (46) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. 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.
- (47) Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. 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.
- (48) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
- (49) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. 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.
- (50) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
- (51) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C- Reactive Protein. The JUPITER Study. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- (52) Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1855-62.
- (53) Díaz Rodríguez A. Dislipemias en situaciones especiales. Lípidos y cardiopatía isquémica. *Semergen.Doc de dislipemias. Edicomplet. 2009:53-58*
- (54) García-Norro Herreros J. Manejo integral del paciente dislipémico. *Semergen.Doc de dislipemias. Edicomplet 2009.*
- (55) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- (56) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.

- (57) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- (58) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: a randomized controlled Trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- (59) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Roder DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. PROVE-IT Study. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- (60) de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes. Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004; 292:1307-16.
- (61) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- (62) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. CARE. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- (63) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998;339:1349-57.
- (64) Heart Protection Study (HPS). *Lancet* 2002; 360:7-22.
- (65) Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, Core JM, Fox KA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140:857-66.
- (66) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. TNT Study. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- (67) Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al, for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- (68) Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.
- (69) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-80.
- (70) Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700-7.
- (71) O'Keefe JH. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2142-6.
- (72) Pintó X, Meco JF. Tratamiento de la dislipemia diabética con fármacos hipolipemiantes. Nuevos conceptos. *Clin Invest Arterioscl* 2004;16:160-9.
- (73) Assmann G. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (<http://www.chd-taskforce.com>) and International arteriosclerosis society (<http://www.athero.org>), 2008 Prous Science; 2008. Pág 63.
- (74) Pérez-Jiménez P, Fuentes Jiménez F, Fernández de la Puebla RA, López Miranda J. Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar. *Cardiovascular Risk Factors* 2002;11:174-83.
- (75) Mahley y Bersot. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill, New York 2005; 11:933-966.

Webs de interés

- Semergen.Doc de dislipemias: <http://www.semergen.es/semergendoc/>
- Adaptación Española de la Guía Europea:
http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/autores01/lobosjosem.htm
- Guías Clínicas Fisterra: <http://www.fisterra.com/guias2>
- ATP III: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm>
- PAPPs: <http://www.papps.org/recomendaciones/menu.htm>
- Guías NICE: <http://www.nice.org.uk>
- IV Task Force Europeo: <http://www.escardio.org/scinfo/Guidelines/cvdprevention.pdf>
- Sociedad Española de arteriosclerosis: <http://www.searteriosclerosis.org>
- Sociedad Internacional de arterioesclerosis: <http://www.athero.org>
- Guías de la AHA: <http://www.ahajournals.org>