

PUESTA AL DÍA EN EL MANEJO DE LAS DISLIPIDEMIAS

UPDATE IN DYSLIPIDEMIA MANAGEMENT

DRA. SONIA KUNSTMANN F. (1) (2), SRTA. RENATA DE GRAZIA K. (3)

-
1. DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. CLÍNICA LAS CONDES.
 2. PROFESOR UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
 3. ALUMNA 5^o AÑO MEDICINA. FACULTAD MEDICINA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE.

Email: skunstmann@clc.cl

RESUMEN

Las dislipidemias juegan un rol muy importante en la patogénesis de la enfermedad ateromatosa. El manejo debe basarse en el riesgo individual, con metas de colesterol LDL según las guías internacionalmente aceptadas, que corresponde a colesterol LDL menos de 100mg/dl en pacientes con enfermedad aterosclerótica conocida o de alto riesgo. Los fibratos son drogas de elección en el manejo de las hipertrigliceridemias. Las estatinas han demostrado ser muy eficientes en reducir colesterol total, colesterol LDL y también, aunque en menor grado, en reducir triglicéridos y aumentar colesterol HDL. Están indicadas como primera línea en pacientes de alto riesgo, con enfermedad ateromatosa, o en prevención secundaria. Se discuten otros fármacos en el manejo de las dislipidemias.

Palabras clave: Dislipidemia, enfermedad ateroesclerótica, tratamiento.

SUMMARY

Dyslipidemias play an important role in the pathogenesis of atherosclerotic disease. The treatment must be based on individual cardiovascular risk, reaching goals of LDL cholesterol according to international accepted guidelines, which include LDL cholesterol less than 100mg/dl in patients with cardiovascular high risk or known atherosclerotic

disease. Fibrates are first line drugs in management of hypertriglyceridemia. Statins have proved to be very effective in reducing total cholesterol, LDL cholesterol and also, although in a few extent, to reduce triglycerides and increase HDL cholesterol. These are the drugs of choice in patients at high risk, with atherosclerotic disease, or secondary prevention due to their benefit in decrease cardiovascular disease. Other drugs are discussed in the management of dyslipidemias.

Key words: Dyslipidemia, atherosclerotic disease, treatment.

INTRODUCCIÓN

Las dislipidemias juegan un rol importante en la patogénesis del daño vascular aterosclerótico, y de eventos isquémicos en diferentes territorios (1). La prevalencia de colesterol elevado en Chile según la Encuesta Nacional de Salud 2010 (ENS 2010) es de 38,5% en la población mayor de 15 años (Tabla 1).

La dislipidemia mixta, es la forma más frecuente y se caracteriza por triglicéridos (TG) altos, colesterol de alta densidad (HDL) bajo y colesterol de alta densidad (LDL) elevado, pequeño y denso. El *National Cholesterol Education Panel (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* reconoce a la dislipidemia mixta como aterogénica, muy común en la población y con frecuencia se asocia a síndrome metabólico y diabetes. A su vez, esta triada es un factor de riesgo mayor de enfermedad cardiovascular (CV).

TABLA 1. PREVALENCIA DE DISLIPIDEMIA SEGÚN ENS 2010

PROBLEMA SALUD	CRITERIO	NACIONAL	HOMBRES	MUJERES
HDL disminuido	<40 mg/dl hombres <50mg/dl mujeres con ayuno > 9 h	45,4%	37,6%	52,8%
HDL protectora	> 60 mg/dl	14,7%	8,3%	20,8%
LDL elevada	Según RCV (ATPIII Update) con ayuno > 9 h	22,7%	27,2%	18,3%
Triglicéridos elevados	>150 mg/dl con ayuno > 9 h	31,2%	35,6%	27,1%
Colesterol total elevado	> 200 mg/dl	38,5%	39,0%	38,1%

Existe abundante evidencia de que pacientes con dislipidemia mixta tienen alto riesgo CV. Un subanálisis del estudio 4S mostró que en el grupo placebo, los 458 pacientes del cuartil más bajo de HDL (<39mg/dl) y cuartil más alto de TG (>159mg/dl), tenían la más alta incidencia de enfermedad CV (35.9%), estos pacientes eran los que más se beneficiaban del tratamiento con estatinas al compararlo con la población general del 4S. En el estudio PROCAM, Assmann y colaboradores mostraron que los hombres con síndrome metabólico tenían 2,59 veces más eventos coronarios que aquellos sin síndrome metabólico, lo que enfatiza la necesidad de tratar las dislipidemias mixtas.

Es más frecuente encontrar hombres en tratamiento por dislipidemia que mujeres. Datos del *Nacional Health and Nutrition Examination Survey* en USA entre 1990 y 2000, mostraron que las mujeres miden más su colesterol que los hombres (72 vs 67%), sin embargo mayor número de hombres son tratados (14 vs 10%), y con mayor frecuencia obtienen niveles normales al compararlos con mujeres (7,5 vs 3,7%) (2).

En Chile, el estudio RICAR (3) evaluó 12.190 personas sanas, representativas de la distribución de riesgo CV nacional, edad 48 +12 años, 49% hombres. Se encontró una prevalencia de 21% de hipertensión, 53% de hipercolesterolemia; 38% de tabaquismo, 5% de diabetes, 69% de sedentarismo, 24% de obesidad y 71% de sobrepeso.

El 23% de la población estudiada tenía un riesgo CV entre 10 y 20% y un 5,6% tenía riesgo CV de más de 20% de tener un evento en próximos 10 años, según las Tablas de Estratificación de Riesgo de la Sociedad Europea de Cardiología. En el grupo de riesgo moderado/alto, menos del 30% de ellos conocía sus niveles de colesterol (3).

En el estudio *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT)*, 80% hombres, académicos de EE.UU. o Ca-

nadá, solo el 17% de los hombres y el 6% de las mujeres alcanzaba la meta de LDL <100mg/dl. Lo que fue aun más alarmante es que 3 años después, solo el 31% de los hombres y el 12% de las mujeres alcanzaba las metas, pese a conocer su situación y riesgo (4). Así mismo, en el estudio WISE del *National Heart Lung and Blood Institute* (5), en mujeres con coronariopatía documentada, solo el 24% alcanzaba las metas. Esto es preocupante, ya que pareciera existir una gran brecha entre lo que sabemos y lo que logramos.

Con excepción de las dislipidemias genéticas, no existen síntomas ni signos de dislipidemia y cuando ellos están, habitualmente están relacionados con patologías que son consecuencia de las dislipidemias, como enfermedad coronaria, vascular arterial periférica o pancreatitis. Por esto, es imprescindible evaluar al paciente en forma integral, para lograr una adecuada interpretación de los exámenes de laboratorio y definir metas de tratamiento acorde al riesgo individual del paciente según las recomendaciones del NCEP (6), o de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (7), o las recomendaciones de la Sociedad Chilena de Cardiología, (8) todas basadas en la evidencia.

TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES Y RIESGO CV

Algunos estudios sugieren que el uso de suplementos dietéticos como fibras solubles, proteína de soya, o esteres de estanoles como hipolipemiantes, pudieran ser beneficiosos, como complemento al tratamiento, para disminuir el riesgo CV, pero no existe evidencia suficiente, para recomendar su uso como único agente hipolipemiante y reductor del riesgo CV. La dieta mediterránea tiene beneficios CV en pacientes con primer infarto, como lo mostró el Lyon Diet Heart Study (9).

Las estatinas reducen el riesgo CV tanto en prevención primaria como secundaria, sin embargo hay un grupo residual que pese a estar con

estatinas mantiene riesgo CV elevado (10-13). Un meta-análisis de 12 estudios randomizados, de pacientes en terapia con estatinas, con y sin diabetes, mostró que en prevención primaria, la frecuencia de eventos coronarios mayores era de 8% en pacientes diabéticos y de 6% en los no diabéticos (14).

Resultados similares se observaron en el meta-análisis del grupo CTT Collaborators (15) de 14 estudios randomizados con estatinas, en 90,056 individuos en que se redujo significativamente el riesgo CV. La mortalidad en estos pacientes con diabetes fue de 6.4% comparado con 4.2% en los no-diabéticos. Esta diferencia, se podría explicar en parte por la dislipidemia mixta de este grupo de pacientes. En un subestudio del PROVE-IT (16) se vio que por cada disminución de 10 mg/dl de TG disminuía la incidencia de muerte, infarto miocárdio, síndrome coronario agudo recurrente en 1,4% luego de ser ajustado por LDL ($p = 0.01$). Sin embargo, el estudio FIELD, con fenofibrato que redujo significativamente colesterol LDL y TG no redujo el riesgo de eventos coronarios.

OBJETIVOS DE TRATAMIENTO

Los valores recomendados de colesterol LDL (Tabla 2) han cambiado con posterioridad a la publicación del ATP III (17, 18), en respuesta a algunos estudios que han mostrado reducción de los eventos CV y especialmente coronarios al disminuir el LDL más allá de 100 mg/dl. Se conoce que la reducción del colesterol, desde cualquier nivel, baja el riesgo CV en una curva logarítmica y que por cada 1% de reducción de LDL se disminuye el riesgo en 1% a 5 años. Por otra parte, se ha demostrado que no existe un umbral categórico de LDL al cual llegar, este depende del riesgo individual el que con seguridad será menor a 100 mg/dl. Hoy se plantea como objetivo lograr 70 mg/dl de colesterol LDL en pacientes de muy alto riesgo. Es así como en pacientes con enfermedad ateromatosa demostrada en cualquier territorio o con diabetes, o con múltiples factores de riesgo, o con dislipidemias genéticas, se recomienda LDL de 70 mg/dl. Podrá ser de 100 mg/dl en aquellos con 2 factores de riesgo y hasta 130mg/dl en aquellos con 1 factor de riesgo CV.

Se recomienda un HDL sobre 40 mg/dl., e idealmente sobre 60 mg/dl ya que a esos niveles constituye un factor protector. Por cada 1 mg/dl de aumento de HDL, el riesgo CV disminuye 2 a 3% (6, 17, 18).

La elevación de TG con frecuencia se asocia a niveles bajos de HDL, a intolerancia a hidratos de carbono, síndrome de insulino resistencia y obesidad intra-abdominal. Niveles sobre 500 mg/dl, se pueden asociar a pancreatitis aguda. Se recomienda mantener TG bajo 150 mg/dl.

El colesterol No HDL se utiliza solo en casos de tener hipertriglicidemias sobre 400 mg/dl, su valor es similar al de LDL agregándosele 30mg/dl adicionales. Este colesterol No HDL, se perfila como un muy buen indicador de riesgo CV por representar a todas las partículas aterogénicas.

Para la evaluación de la dislipidemia se recomienda caracterizar el tipo

TABLA 2. NIVELES DE LÍPIDOS RECOMENDADOS EN EL ATP III

Colesterol LDL (mg/dL)	< 100 = Óptimo 100–129 = Deseable 130–159 = Límite alto 160–189 = Alto ≥190 = Muy alto
Colesterol Total (mg/dL)	< 200 = Deseable 200–239 = Límite alto ≥ 240 = Alto
Colesterol HDL (mg/dL)	< 40 = Bajo ≥ 60 = Alto
Triglicéridos (mg/dL)	<150 = Normal 150–199 = Límite alto 200–499 = Alto ≥500 = Muy alto
Col No HDL	<100 a 190 mg/dl según el riesgo CV

de dislipidemia basada en el perfil lipídico (hipercolesterolemia aislada, dislipidemia mixta, déficit de HDL o hipertrigliceridemia), y determinar el grado de riesgo CV individual y su asociación con otros factores de riesgo CV que pudieran modificar el nivel objetivo de LDL al cual llegar (Tabla 3). Se debe evaluar la dieta y hábitos de vida del paciente, y buscar patologías asociadas o fármacos responsables de la dislipidemia como hipotiroidismo, neuropatías, intolerancia a la glucosa o resistencia Insulínica, uso de anabólicos, estrógenos orales, terapia antiretroviral, u obesidad.

El objetivo de tratamiento de las dislipidemias es mejorar los niveles de lípidos con el fin de prevenir o detener el avance de la enfermedad

TABLA 3. FACTORES DE RIESGO QUE MODIFICAN EL NIVEL OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

Factor de riesgo mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Edad (hombre ≥45 años; mujer ≥55 años) • Tabaquismo • Historia familiar de enfermedad CV precoz (padres o hermanos, en hombres <55 años y mujeres <65 años) • Hipertensión ≥140/90 mm Hg o HTA en tratamiento • HDL-C <40 mg/dL
-------------------------------	--

ateromatosa (19). El manejo integral de todos los factores de riesgo coronario es fundamental para lograr nuestro objetivo. Se recomienda tratamiento intensivo con estatinas en todo Síndrome Coronario Agudo, intentando meta cercana a 70 mg/dl., independiente del nivel de colesterol basal.

En pacientes sobre 65 años el tratamiento farmacológico es altamente efectivo dado que se trata de un grupo de mayor riesgo CV.

En la población general, la primera prioridad debe ser normalizar LDL, por ser éste un predictor de incidencia y recurrencia de eventos cardiovasculares. Se debe controlar el síndrome metabólico que se asocia a la llamada "Dislipidemia Aterogénica" (Triglicéridos elevados, HDL bajo y aumento de partículas de LDL densas y pequeñas). Debe considerarse la hipertrigliceridemia aislada como prioridad, cuando los niveles sobrepasan 500mg/dl, por el riesgo adicional de pancreatitis aguda.

TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

El tratamiento debe incluir cambios saludables en el estilo de vida, dejar de fumar, mantener un peso adecuado, dieta, ejercicio y medidas generales, que permitirán un mejor control de la dislipidemia. La terapia farmacológica se indicará además de las anteriores indicaciones cuando la situación lo requiera.

Dieta:

Es importante reducir las grasas a menos del 30% de las calorías totales, especialmente las grasas saturadas e hidrogenadas (ácidos grasos trans) a menos del 7% de las calorías totales y el colesterol de la dieta a menos de 200 mg/día. Idealmente agregar esteroides vegetales para controlar el colesterol LDL, lograr un peso adecuado, reducir el consumo de glúcidos especialmente refinados y evitar el consumo excesivo de alcohol.

Las grasas saturadas se encuentran mayoritariamente en los animales de origen terrestre, por tanto debe evitarse las grasas evidentes, como grasa de la carne, de las aves, los lácteos enteros, mantequillas, cremas, y quesos. También deben evitarse los embutidos, carnes con alto contenido en grasa como el cordero. Deben evitarse los ácidos grasos trans que se encuentran en las margarinas hidrogenadas, en los productos de pastelería, galletería y helados, que utilizan grasas hidrogenadas en su confección.

Los pescados se recomienda ingerirlos 1 a 3 veces a la semana, se deben consumir además cereales, legumbres, frutos secos como maní, almendras, pistachos o nueces, y alto consumo de frutas y verduras. El alcohol, si se consume, debe ser en forma moderada, no más de una copa de vino al día. Usar aceites de oliva, canola o pepa de uva y nunca re-usar un aceite. Existen en el comercio productos como margarinas y yogurt con suplemento de estanoles, que ayudan a disminuir la absorción de colesterol, cuyo uso también es recomendable como complemento a la terapia. Se recomienda además aumentar el consumo de fibra a 20

a 30 gr/día y mantener un balance calórico que permita mantener un peso adecuado. La obesidad central implica aumento de la grasa intra-abdominal con efectos metabólicos deletéreos, contribuyentes a la producción de diabetes, resistencia insulínica e hipertensión arterial.

MEDIDAS GENERALES

La actividad física tiene múltiples beneficios en la salud, y específicamente en la dislipidemia, ya que favorece el aumento de HDL y permite disminuir triglicéridos, mantener un peso adecuado y contribuye al manejo de otros factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión arterial.

La suspensión del hábito tabáquico es fundamental en el manejo de las dislipidemias, especialmente en pacientes con HDL bajo, ya que el tabaco contribuye a disminuir sus niveles, además de provocar disfunción de endotelio, evento inicial en el proceso aterogénico.

Se deben tratar las patologías primarias, como el hipotiroidismo, la diabetes o las enfermedades inmunitarias y eliminar o sustituir drogas causantes de dislipidemia. Los estrógenos orales y el alcohol se asocian a hipertrigliceridemias, su reemplazo por otras alternativas como estrógenos por vía dérmica puede ayudar en el manejo de la dislipidemia mixta y de las hipertrigliceridemias aisladas. La sustitución de diuréticos tiazídicos y de beta bloqueadores adrenérgicos, no tiene efecto muy significativo, dadas las dosis bajas que se usan en la terapia habitual en el país.

INDICACIÓN DE TERAPIA FARMACOLÓGICA

El primer objetivo del tratamiento es alcanzar las metas de colesterol LDL fijadas según el riesgo CV individual de ese paciente. La terapia farmacológica está indicada en individuos con enfermedad ateromatosa en cualquier territorio vascular o en presencia de múltiples factores de riesgo. También si es portador de riesgo cardiovascular alto o muy alto, en presencia de diabetes, o si no se logra cumplir las metas recomendadas de colesterol LDL con cambios en el estilo de vida. Los hipolipemiantes no deben indicarse como sustituto de los cambios de estilo de vida saludables, sino como complemento a ellos.

Se recomienda (6, 17):

- Individuos con riesgo cardiovascular moderado, iniciar fármacos con LDL \geq 160 mg/dl.
- Con riesgo cardiovascular alto: iniciar fármacos con LDL \geq 130 mg/dl y opcional con LDL $>$ 100 mg/dl según el criterio médico.
- Con riesgo cardiovascular muy alto: iniciar Estatina con LDL \geq 100 mg/dl y opcional, con LDL \geq 70 mg/dl según criterio médico.
- En hipertrigliceridemias, iniciar dieta estricta y aumento de actividad física con niveles menores de 200 mg/dl, siendo opcional el uso de fármacos cuando los valores sean entre 200 - 499 mgs/dl. Los TG son altamente respondedores a la dieta, por tanto la alimentación es fundamental en su manejo. Se deberá agregar fibratos o ácido nicotínico, con niveles por sobre 500 mg/dl.

DROGAS HIPOLIPEMIANTES

Estatinas:

Reducen la síntesis de colesterol, aumentan el número de receptores para LDL, e incrementan la depuración del LDL reduciendo sus niveles plasmáticos. La menor disponibilidad de colesterol hepático se traduce en reducción de triglicéridos y aumento de HDL. Además, las estatinas tienen potentes efectos pleotrópicos consistentes en efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y antioxidantes que mejoran la disfunción endotelial y estabilizan la placa de aterosclerosis, a través de su intervención en la cadena de síntesis de las farnesil y geranyl proteínas, y la ubiquinona. En orden decreciente, su potencia terapéutica máxima corresponde a la Rosuvastatina, Atorvastatina, Simvastatina, Lovastatina, Pravastatina y Fluvastatina. Su capacidad para reducir LDL varía entre 30-60%, para TG entre 10-30% y aumentan HDL 5-15% (20, 21). Las estatinas reducen la morbimortalidad CV tanto en prevención primaria como secundaria. Están también indicadas en el síndrome coronario agudo y en prevención de accidente vasculares cerebrales.

No hay por el momento evidencias de que cifras muy bajas de LDL, obtenidas con estatinas, tengan efectos nocivos sistémicos en la salud.

Resinas:

Producen atrapamiento de sales biliares, estimulan la degradación del colesterol a sal biliar y reducen el colesterol hepático, lo que lleva a un aumento de receptores de LDL, y mayor catabolismo de LDL. Puede incrementar levemente los niveles de TG. No son muy bien toleradas ya que producen estreñimiento.

Pueden usarse como monoterapia, en una dosis entre 25 a 375 gr/día. Reducen el LDL entre 15-30%, con efecto poco significativo sobre HDL. Colesteramina fue discontinuada en nuestro país, pero existe el Colesevelan (Welchol®), no disponible en nuestro país (22), que es una resina sintética, mejor tolerada, en grageas de 625mg, con un mecanismo similar a las resinas clásicas requiriéndose dosis de 1,5 a 3 gr/día.

Ezetimibe:

Es un inhibidor de la absorción del colesterol a nivel intestinal. En dosis única de 10 mg. combinado con una estatina, reduce LDL en forma significativa, y como monoterapia puede reducir TG en 5-10%, sin efecto significativo sobre el HDL (23). Su uso combinado con cualquier estatina es muy eficaz en la reducción de LDL.

Fibratos:

Son ligandos del receptor nuclear PPAR, el que al ser activado, reducen la expresión del gen de Apo C III (inhibidora del sistema lipasa lipoproteica) e incrementa la expresión de Apo AI (estimuladora del sistema). Al reducirse la concentración del inhibidor, se incrementa el catabolismo de VLDL y se reducen los niveles de TG. El incremento de la expresión de Apo AI, aumenta la síntesis de HDL entre 5 y 20%, disminuyen el LDL entre 5-15% y los TG entre 20 y 40%. El Gemfibrozilo y luego fenofibrato son los que tienen la mayor eficacia sobre TG y HDL, en cambio el bezafibrato, ciprofibrato son los que tienen mejor efecto sobre LDL (24). Fenofibrato y gemfibrozilo disminuyen TG en 20% a 30% y aumentan

HDL en 5% a 10%, dependiendo de los niveles basales (24, 25).

En un subanálisis posterior del estudio *Helsinki Heart Study* (24), hombres con TG >204 mg/dL y HDL <40 mg/dL e IMC > 26 kg/m² que eran tratados con gemfibrozilo tuvieron una reducción significativa del riesgo CV relativo de enfermedad coronaria (78% reducción, P = 0.002). Así mismo, en un sub-análisis del estudio FIELD (27), se evidenció que el mayor beneficio CV del fenofibrato era en sujetos con dislipidemia mixta (27% reducción, p= 0.005).

ASOCIACIÓN DE UN FIBRATO A ESTATINAS

Existe evidencia de que la combinación de estatina y fibrato potencian la reducción de LDL y contribuyen a reducir los niveles de TG, las LDL densas y elevar HDL, sin embargo la asociación de estatina y fibratos, no tiene evidencias de beneficio CV demostrado en estudios de intervención. Su asociación puede aumentar considerablemente el efecto adverso sobre la musculatura con riesgo de daño renal secundario. Jones and colleagues (28) demostraron que la rabdomiolisis aumenta en 15 veces cuando se combina estatina con gemfibrozilo comparado con la combinación de estatina y fenofibrato, siendo más segura la combinación de estatina con fenofibrato que con gemfibrozilo. También el riesgo de efectos adversos aumenta en personas con polifarmacia o con insuficiencia renal o hepática. La combinación de atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina, con fibratos, exceptuando gemfibrozilo, tiene estudios que avalan su eventual uso en pacientes específicos

Ácido Nicotínico:

Inhibe la lipasa celular, reduce el flujo de ácidos grasos libres al hígado y la síntesis y secreción de VLDL, reduciendo los niveles plasmáticos de TG. Su efecto sobre LDL y HDL es superior al de los fibratos. Sin embargo, pese a su mayor eficacia, su baja tolerancia ha limitado su uso en nuestro medio. Las dosis van de 0,5 a 2 gr/día, siendo la respuesta proporcional a la dosis. Existen algunos similares en el comercio, mejor tolerados y exentos de toxicidad. Niacina es el agente más efectivo para subir HDL (20 a 25%) (29). También baja LDL (10 a 15%), TG (15 a 25%) y Lp (a) (29-31). Estudios como el HATS (32) y el ARBITER (33) han demostrado beneficios en enfermedad CV.

Su uso combinado con estatinas mostró ser seguro y eficaz en el estudio SEACOST I (34), que se usó en combinación con simvastatina.

Ácidos Grasos Omega 3:

Reducen la síntesis y secreción de VLDL y aceleran el catabolismo de triglicéridos. Se requieren dosis diarias altas, superiores a 4 g/día, para lograr su efecto de disminuir TG (con el inconveniente de provocar en algunas personas, olor "sui generis" secundario a su consumo). Su efecto sobre colesterol LDL y HDL no es significativo, siendo especialmente útiles en reducir TG. Pueden ser usados en combinación con estatinas.

Manejo de la hipercolesterolemia aislada:

Las drogas de elección son las estatinas. En caso de no alcanzar los objetivos, se debe elevar la dosis de estatina hasta llegar a su máximo.

En el caso de que no se logre controlar con dosis máximas de estatina, la primera opción es su asociación con ezetimibe o eventualmente con resinas. La asociación con fibratos no está indicada para el manejo de la hipercolesterolemia aislada.

En caso de existir contraindicación de uso de estatinas, la segunda opción es el uso de fibratos con acción sobre LDL, luego el colesvelam y el ácido nicotínico. También se puede asociar ezetimibe a estatina para lograr reducciones mayores de LDL si con dosis máximas de estatina no se ha logrado la meta.

Para elegir una estatina se deben considerar las características individuales de cada droga y la meta a alcanzar: Para grandes reducciones de LDL, se recomienda estatinas potentes como Atorvastatina, Simvastatina, o Rosuvastatina. Si existen indicios de insuficiencia renal (Creatinina 2.0 mg/dl), preferir aquellas que tienen una menor excreción renal como Atorvastatina y Fluvastatina. En personas de edad avanzada o expuestas a polifarmacia, preferir Pravastatina, que no se metaboliza a través del CYP 450 y solo el 50% es transportada por albúmina. Se debe controlar enzimas hepáticas y musculares a las 6 semanas y si éstas son normales, repetir las a los 6 meses.

MANEJO DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS AISLADAS

La hipertrigliceridemia responde muy bien a la dieta estricta baja en grasas, en hidratos de carbono especialmente refinados, y exenta de alcohol. Esta dieta junto a actividad física, da muy buenos resultados en la reducción de TG. Ante niveles persistentemente altos de TG plasmáticos (200-499 mg/dl) a pesar de la dieta estricta, o ante niveles superiores a 500 mg/dl, se recomienda un fibrato, de preferencia Gemfibrozilo que es el que más acción tiene sobre TG, siempre que no exista insuficiencia hepática o renal significativa. En el caso de hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg/dl) puede utilizarse como droga alternativa ácidos grasos

omega 3, con dosis superiores a 4 g/día.

Manejo de las dislipidemias mixtas

En prevención primaria de pacientes con dislipidemia mixta, si con medidas generales no se ha alcanzado la meta, se recomienda iniciar estatina, y como segunda opción un fibrato, en este último caso, es recomendable la elección de alguno con más acción sobre LDL como, Fenofibrato, Bezafibrato o Ciprofibrato.

En prevención secundaria, se recomienda iniciar estatina en dosis mayor a las habituales para lograr no solo acción sobre colesterol, sino también sobre triglicéridos y efectos pleotrópicos.

En caso de no alcanzar los objetivos con dosis máximas de estatinas, se puede utilizar la asociación de estatina más fibrato, teniendo presente el mayor riesgo de miotoxicidad. Esta combinación no debe utilizarse en pacientes de tercera edad, en insuficiencia renal o en sujetos tratados con múltiples drogas (35). La combinación de estatina y ezetimibe, puede dar beneficios adicionales en la reducción del LDL.

Manejo del C-HDL bajo aislado

En un 90% de los casos de HDL bajo, se asocia a TG altos, y en un 10% se reconocen defectos monogénicos (antecedente familiar y cifra de HDL < 25 mg/dl). Para subir HDL se recomienda dieta, hacer ejercicios y dejar de fumar, siendo estas medidas las más efectivas. Su manejo puede ser muy similar al de la hipertrigliceridemia. La alternativa farmacológica más efectiva es el ácido nicotínico, y después los fibratos. Habitualmente HDL bajo se acompaña de hipertrigliceridemia, que al corregirse mejora los niveles de HDL. El objetivo alternativo es reducir los niveles del LDL bajo los niveles considerados como óptimos (≤ 100 mg/d). En clínica, es difícil subir HDL más de un 20% y no existen evidencias que este incremento específico se asocie a una reducción de riesgo CV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kunstmann S. Lípidos y Síndrome Coronario Agudo. En: Bastias E, Kunstmann S, Stockins B. Lípidos y Aterosclerosis. Primera Edición, Santiago, Editorial Bywaters 2005; 73-82.
2. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US. Findings from the National Health and Nutrition Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003; 107:2185-2189.
3. Kunstmann S, Lira MT, Guarda E. Riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en personas sanas: Proyecto RICAR. Estudio de Prevención de Riesgo Cardiovascular Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Chilena Cardiología* 2004 ;23; (1):13-20.
4. Miller M, Byington R, Hunninghake D., for the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) Investigators. Sex bias and underutilization of lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease at academic medical centres in the United States and Canada. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 343-347.
5. Bittner V Olson M, Kelsey SF for the WISE Investigators. Effect of coronary angiography on use of lipid-lowering agents in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Am J. Cardiol* 2000; 85: 1083-1088.
6. 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). *JAMA.* 2001;28 (19):2486-2497
7. European Atherosclerotic Society. Study Group. 2nd Joint Task force

- "Strategies for the pre-vention of coronary heart disease. A policy Statement. *European Heart Journal* 1998; 19: 1435-1503.
8. Documento de Consenso Grupo ILIB Chile y Depto de Prevención Cardiovascular. Soc Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular "Recomendaciones para el Manejo de las Dislipidemias en el Adulto. *Rev Chilena de Cardiología* 2002; 21: 229-236
 9. De Lorgeril M, Salem P, Martin JL. Mediterranean diet ,traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarcción. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
 10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
 11. Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA*. 1998;279:1615-1622.
 12. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
 13. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
 14. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;332:1115-1124.
 15. Kearney PM, Blackwell L, Collins R. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-125.
 16. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-730.
 17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 444: 720-732.
 18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al for the National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-239.
 19. Kunstmann S. Objetivos del tratamiento de dislipidemia en prevención primaria y secundaria de cardiopatía coronaria. En: *Dislipidemia en la práctica clínica*. Arteaga E, Pollak F. 1ª Edición, Santiago, Editorial Cartones y Envases Industriales, 2000; 51-58
 20. Jones P, Kafonek S, Laurora I. et al. Comparative dosis efficacy study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Curves Study*. *Am J. Cardiol*. 1998; 81: 52-57.
 21. Chong PH, Seegers J, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins. Implications for therapeutic selection. *Am. J. Med*. 2001; 111: 390-4
 22. Wong NN. Colesevelam. A new Bile Acid Sequestrant. *Heart Disease* 2001; 3: 363-370.
 23. Gupta E, Ito M. Ezetimibe: The First in a Novel Class of Selective Cholesterol-Absorption Inhibitors. *Heart Disease* 2002; 4: 399-409.
 24. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-1245.
 25. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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;366:1849-1861.
 26. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation*. 1995;92:1779-1785
 27. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. The effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 people with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the FIELD study. *Diabetes Care*. Nov 4 2008.
 28. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-122.
 29. Goldberg A, Alagona P, Jr., Capuzzi DM, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2000;85:1100-1105.
 30. Pan J, Lin M, Kesala RL, Van J, Charles MA. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:255-261
 31. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-1255.
 32. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-1592.
 33. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004;110:3512-3517.
 34. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, Keller LH, Bajorunas DR, Karas RH. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1428-1436.
 35. Shek A, Ferril MJ. Statin-Fibrate Combination Therapy. *Ann Pharmacother*. 2001; 35: 908-17.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.