

Aplicación práctica de las nuevas guías europeas sobre dislipemia desde el punto de vista del cardiólogo

Parámetros lipídicos y objetivos terapéuticos

Alberto Cordero *, David Sirera y Vicente Bertomeu-Martínez

Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España

Palabras clave:

LDL
HDL
Colesterol no-HDL
Lipoproteínas

Keywords:

LDL
HDL
Non-HDL cholesterol
Lipoproteins

RESUMEN

El objetivo lipídico principal de tratamiento es el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Para los pacientes de muy alto riesgo, el objetivo terapéutico es < 70 mg/dl y para los de alto riesgo, < 100 mg/dl. Aunque hay evidencia de que el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad o la determinación de apolipoproteína B ofrecen mayor valor predictivo de la incidencia de cardiopatía isquémica, las guías actuales no los consideran objetivos terapéuticos principales porque no se cuenta con ensayos clínicos específicamente diseñados con este fin. Las lipoproteínas ricas en apolipoproteína A, que son fundamentalmente las lipoproteínas de alta densidad, tienen un papel protector contra la aterosclerosis. Se considera que valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad < 40 mg/dl son un potente factor de riesgo cardiovascular, pero son un objetivo terapéutico secundario.

Lipid Parameters and Therapeutic Targets

ABSTRACT

The primary objective of lipid-lowering treatment is to control the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level. For very-high-risk patients, the therapeutic target is a low-density lipoprotein cholesterol level <70 mg/dL; for high-risk patients, it is <100 mg/dL. Although there is evidence that the level of non-high-density lipoprotein cholesterol or apolipoprotein-A is a better predictor of the development of ischemic heart disease, current guidelines do not consider these parameters as primary therapeutic targets because no clinical trials have been specifically designed to investigate their use as prognostic factors. Lipoproteins rich in apolipoprotein-A, principally low-density lipoproteins, have a protective effect against atherosclerosis. Moreover, although a high-density lipoproteins cholesterol level <40 mg/dL is recognized as a strong cardiovascular risk factor, high-density lipoproteins cholesterol is regarded as a secondary therapeutic target.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en el mundo, especialmente la cardiopatía isquémica¹. Aunque los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares están claramente descritos, también se ha observado que existe un claro efecto diferencial en relación con la aparición de complicaciones clínicas en los diferentes territorios vasculares. Así, la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo en la incidencia de accidente cerebrovascular², pero tiene menor impacto en la enfermedad arterial periférica o la cardiopatía isquémica. Sin embargo, la dislipemia se ha identificado como el factor de riesgo que conlleva mayor riesgo de sufrir cardiopatía isquémica^{3,4}. Es más, se ha observado que la mortalidad por cardiopatía isquémica se relaciona directamente con los valores séricos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

(cLDL)^{5,6}. Es llamativo que esta relación no parece tener un umbral inferior a partir del cual deje de haber beneficio y aparezca un aumento del riesgo cardiovascular, el denominado efecto de «curva en J», como se ha descrito ampliamente para la mayoría de las variables biológicas como la glucemia^{7,8}, la presión arterial^{9,10} o el índice de masa corporal^{11,12}.

Estos hallazgos han llevado a que en las últimas décadas se haya ido rebajando progresivamente el valor de cLDL que se recomienda alcanzar, que es el objetivo terapéutico principal en el tratamiento de los lípidos¹³⁻¹⁶. Las guías actuales también reconocen que la hipertrigliceridemia y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) son factores de riesgo independientes, pero se los considera un objetivo terapéutico secundario^{16,17}. El cHDL parece tener un papel decisivo en la prevención cardiovascular primaria, pero no parece tan relevante en la prevención secundaria¹⁸.

*Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Ctra. Valencia-Alicante s/n, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, España.
Correo electrónico: acorderofort@gmail.com (A. Cordero).

Abreviaturas

ApoA: apolipoproteína A
 ApoB: apolipoproteína B
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 TG: triglicéridos

LIPOPROTEÍNAS Y ATEROSCLEROSIS

LDL y lipoproteínas ricas en apolipoproteína B

El concepto clásico de la iniciación, progresión e inestabilización de la aterosclerosis se basa en el desequilibrio entre las lipoproteínas ricas en apolipoproteína B (apoB) y las ricas en apolipoproteína A (apoA)^{19,20}. Las lipoproteínas que contienen apoB son principalmente las LDL, los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); por el contrario, la apoA se encuentra fundamentalmente en las HDL. Por lo tanto, el cálculo del cociente apoB/apoA supone un análisis bastante completo y lógico del poder aterogénico del perfil lipídico y, además, se ha demostrado como uno de los principales predictores de la incidencia de infarto agudo de miocardio³. Sin embargo, la medición directa de apoB tiene dos problemas fundamentales: a) su disponibilidad es muy reducida actualmente en la práctica clínica, y b) no se ha diseñado ningún ensayo directamente para analizar el efecto de su reducción en la prevención cardiovascular. Por estos motivos, las guías de 2011 de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis¹⁶ otorgaron una recomendación tipo IIa (nivel de evidencia B) a la determinación de apoB y las guías de prevención cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología de 2012¹⁷ no recomiendan su determinación sistemática.

Los valores plasmáticos de cLDL y cHDL intervienen con acciones opuestas en la iniciación, progresión e inestabilización de las placas ateroscleróticas, de tal forma que el desequilibrio a favor de los primeros promueve el desarrollo de aterosclerosis, mientras que los segundos actúan como factor protector^{21,22}. Hay ensayos prospectivos aleatorizados con estatinas y registros observacionales que han demostrado la relación directa de las cifras de cLDL con la enfermedad coronaria, así como la relación entre los valores alcanzados con el tratamiento y la recurrencia de eventos^{23,24}. Sin embargo, algunos estudios han puesto de manifiesto que los valores de cHDL pueden modificar el efecto del cLDL en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares incluso con valores de cLDL bajos^{24,25}; estos datos indican que la ausencia del efecto protector del cHDL, incluso en ausencia de factores de riesgo, puede tener un papel fundamental en la aparición de complicaciones aterotrombóticas, lo que aumenta el interés pronóstico y terapéutico del cHDL.

El mecanismo por el cual las lipoproteínas ricas en apoB promueven la aterosclerosis se inicia por su penetración en la pared arterial, promovido por las concentraciones séricas elevadas. Una vez dentro de la íntima arterial, sufren un proceso de oxidación que supone el inicio de la mayoría de los procesos implicados con la disfunción endotelial, base de la aterosclerosis, que se potencia por la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y facilita que diferentes agentes inflamatorios y aterogénicos atraviesen el endotelio. Los macrófagos son los principales agentes encargados de fagocitar las LDL oxidadas, y posteriormente se convierten en células espumosas mediante mecanismos de apoptosis al ser incapaces de metabolizar el colesterol que contienen; como consecuencia se producen dos fenómenos fisiopatológicos muy relevantes: a) la liberación de colesterol dentro de la pared arterial que se incorpora al *core* lipídico de la placa, y b) la quimiotaxis de moléculas inflamatorias y trombóticas^{19,26}.

Además de los valores séricos de cLDL elevados, existen también características cualitativas de estas partículas que son facilitadoras del proceso aterotrombótico. Concretamente, las partículas más pequeñas y densas, claramente relacionadas con la resistencia insulínica y la diabetes mellitus²⁷, tienen un poder de penetración superior a través del endotelio vascular y son más susceptibles a la oxidación²⁸. La resistencia insulínica y los valores séricos elevados de cLDL o triglicéridos (TG) activan la enzima colesteryltransferasa, encargada de transferir el contenido de TG de las HDL hacia lipoproteínas ricas en apoB, lo que conlleva que las LDL adquieran mayor densidad y menor tamaño, el denominado fenotipo B. Este fenotipo de partículas LDL tiene mayor capacidad aterogénica y se ha demostrado que tiene una asociación independiente con mayor afección vascular y complicaciones cardiovasculares^{27,29}.

Ante estos datos, la relevancia cuantitativa y cualitativa de las lipoproteínas ricas en apoB parece determinante en el inicio y la progresión de la aterosclerosis. De hecho, estudios poblacionales han demostrado que la determinación directa de la concentración de apoB o de colesterol no-HDL, que se obtiene restando al colesterol total los valores de cHDL y estima el total de lipoproteínas ricas en apoB, son tan buenos predictores de la incidencia de enfermedad cardiovascular como los valores de cLDL o incluso mejores³⁰. De hecho, la correlación de los valores de apoB es con los de colesterol no-HDL, más que con los de cLDL³¹. El colesterol no-HDL refleja la carga de lipoproteínas aterogénicas y además sigue una distribución interesante, puesto que se ha descrito que, cuanto mayores son los valores séricos de colesterol total, no se produce una elevación paralela de LDL, pero sí del resto de lipoproteínas ricas en apoB, como las VLDL y otras lipoproteínas ricas en triglicéridos; este cambio porcentual es más marcado aún en situaciones de resistencia insulínica, diabetes mellitus u obesidad³². Además, asociado al aumento de lipoproteínas ricas en apoB, se observan valores progresivamente menores de cHDL, la denominada hipercolesterolemia combinada.

La importancia del colesterol no-HDL ha ido en incremento gracias a la constatación de que su valor predictivo de enfermedad cardiovascular es superior al del cLDL. Un metaanálisis que incluyó a más de 60.000 pacientes tratados con estatinas en estudios de prevención primaria y secundaria demuestra que la reducción de los valores de cLDL por debajo de 100 mg/dl, que era el objetivo recomendado por las guías en el momento de diseñarse los estudios incluidos, no se acompaña de reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular si no se acompaña de reducciones del colesterol no-HDL por debajo de 130 mg/dl⁶; estos resultados se observaron analizando por separado los estudios de prevención primaria y secundaria, en los pacientes diabéticos y en los demás subgrupos. Otro hallazgo importante de este metaanálisis es que solo cerca del 60% de los pacientes que recibieron estatinas alcanzaron valores de cLDL < 100 mg/dl y de colesterol no-HDL < 130 mg/dl, lo que refleja las carencias de los tratamientos actualmente disponibles para el completo control del perfil lipídico y explica la incidencia de complicaciones cardiovasculares a pesar del estricto control del cLDL. Este concepto se ha denominado riesgo residual lipídico³³ y se ha observado que es especialmente elevado en los pacientes de alto riesgo cardiovascular³⁴. En un registro de pacientes con cardiopatía isquémica realizado en España, en el que el 94,1% estaba en tratamiento intensivo con estatinas, se observó que únicamente el 55% tenía cLDL < 100 mg/dl y, de estos, un elevado porcentaje tenía cHDL < 40 mg/dl y/o TG > 150 mg/dl, es decir, riesgo residual lipídico (fig. 1)³⁵. En total, el 30% de los pacientes tenían este riesgo residual que se asociaba de manera independiente al sexo masculino y el diagnóstico de diabetes mellitus.

HDL y lipoproteínas ricas en apoA

Las HDL desempeñan un claro papel protector contra la aterosclerosis mediante la inhibición de algunos mecanismos patogénicos de las LDL³⁶ u otros agentes inflamatorios³⁷, pero especialmente mediante

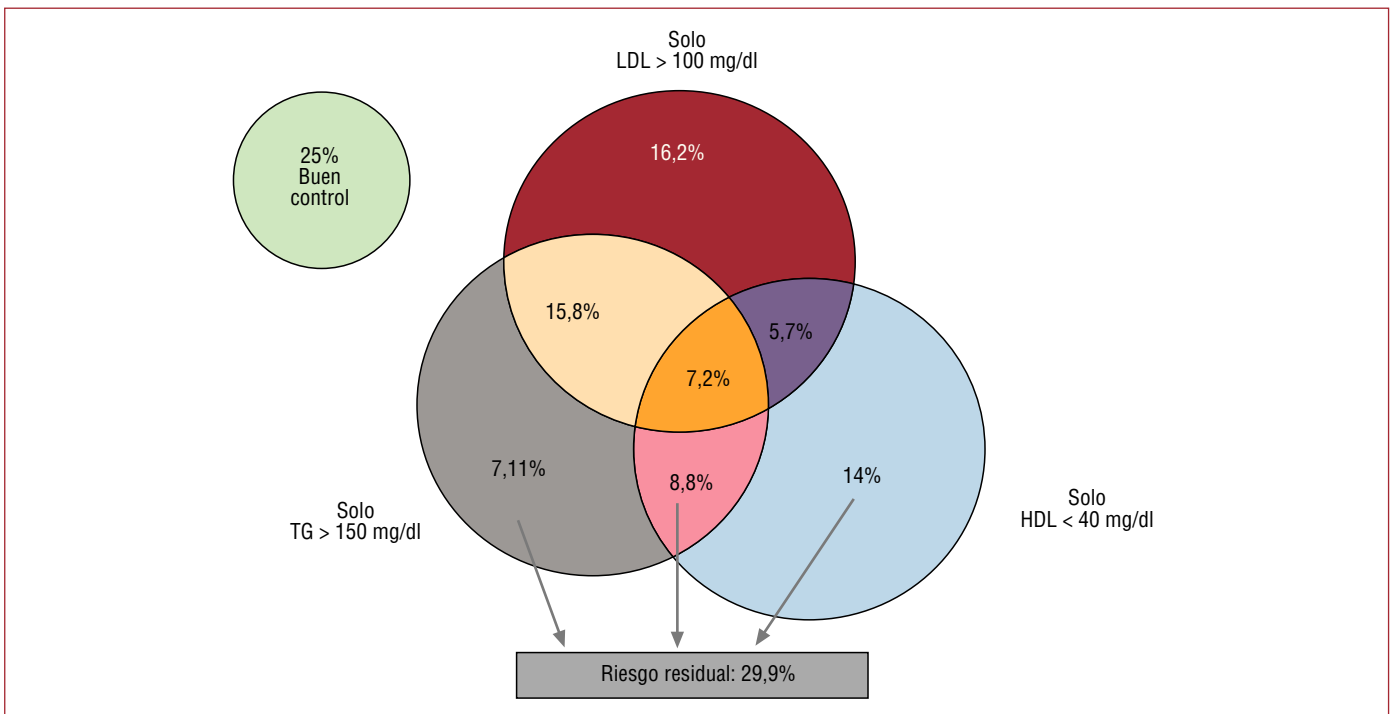


Figura 1. Combinación de las diferentes alteraciones del perfil lipídico en el registro ICP-Bypass. Tomado de González-Juanatey et al³⁵ con permiso. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

el transporte inverso de colesterol^{16,17,19}. Estos efectos son tan relevantes que diversos estudios han puesto de manifiesto que los valores de cHDL pueden modificar el consabido efecto de las LDL en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares^{24,25,38} o ser incluso mejor predictor en el caso de la prevención primaria^{4,39}. A diferencia de las LDL, las HDL son partículas complejas y con diferentes fenotipos no conocidos del todo, lo cual las convierte en un objetivo creciente para la investigación lipídológica.

El transporte inverso de colesterol ejercido por las HDL se basa en la capacidad de captar el colesterol intravascular, especialmente desde los macrófagos, y los tejidos periféricos para conducirlo al hígado para su posterior eliminación por vía biliar. Dentro de las vías metabólicas implicadas en la captación de colesterol por las partículas de HDL, parece ser determinante la denominada capacidad de transferencia (*efflux capacity*); esta actividad se ha medido en sujetos sanos y controles con enfermedad cardiovascular manifiesta y se asocia de manera independiente y muy negativa con la presencia de enfermedad cardiovascular⁴⁰. Estos hallazgos, añadidos a la ausencia de beneficio cardiovascular asociado al aumento de HDL con algunos fármacos^{41,42}, reflejan el papel crítico que desempeña la funcionalidad de las HDL más allá de sus concentraciones séricas³⁶; sin embargo, hasta el momento, estos datos se limitan a la investigación y reflejan la necesidad de mejorar el conocimiento sobre estas lipoproteínas. Igualmente, se han identificado determinadas mutaciones genéticas que conducen a valores más elevados de HDL pero no se asocian a menor riesgo de enfermedad cardiovascular⁴³. Lo que sí está claramente descrito es que las cifras de apoA y cHDL se correlacionan de forma muy positiva³¹.

La presencia de cHDL bajo es muy frecuente en los pacientes que sufren una complicación cardiovascular aguda. En el análisis de las diferencias en el perfil lipídico de los pacientes ingresados en un único centro por dolor torácico, se observó que los dados de alta con diagnóstico de dolor torácico no coronario tras descartarse isquemia miocárdica aguda tenían cHDL un 22% más elevado (44,5 frente a 36,1 mg/dl; $p < 0,01$) que los pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo⁴; este hecho se reflejó en una prevalencia mucho

menor de cHDL bajo (< 40 mg/dl): el 30,6 frente al 69,4% ($p < 0,01$). Por el contrario, no se observaron diferencias en los valores séricos de cLDL entre ambos grupos. El análisis multivariable demostró una asociación independiente y robusta entre cHDL bajo y diagnóstico de síndrome coronario agudo. Además, se observó que cuanto menor era el valor medio de cHDL, mayor era la prevalencia de síndrome coronario agudo (fig. 2).

Respecto al metabolismo de las HDL, hay evidencia clara de que, tras la captación de colesterol y antes de unirse a su receptor hepático, sufren un proceso de maduración y estabilización posterior que puede variar ampliamente en función de las señales metabólicas y las necesidades energéticas periféricas¹⁹. En primer lugar, la estabilidad intracelular se consigue por la acción de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que cataboliza las moléculas de colesterol intracelular y las hace más estables. Por otra parte, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) facilita la transferencia de estos hacia lipoproteínas ricas en apoB en caso de que se precise mayor aporte tisular de colesterol; por lo tanto, la acción de esta enzima iría en contra del transporte inverso de colesterol, motivo por el cual se han desarrollado fármacos que inhiben directamente esta enzima y producen elevaciones muy importantes de cHDL⁴¹.

Es importante destacar que existe una relación clara e inversa entre los valores séricos de cHDL y TG³². La concomitancia de valores bajos de cHDL y elevados de TG se explica por la activación de diferentes vías metabólicas hepáticas, adipocitarias y tisulares claramente desencadenadas por resistencia insulínica, diabetes mellitus y patrones dietéticos ricos en grasas⁴⁴⁻⁴⁶. Esta relación entre ambas lipoproteínas refleja tantas alteraciones metabólicas y de una forma tan accesible que el cociente TG/HDL se ha propuesto como el mejor marcador de resistencia insulínica⁴⁷. Además, los valores de cHDL no se correlacionan con los de cLDL, pero sí con el tamaño de estas lipoproteínas⁴⁸, y la correlación es mayor aún cuando se evalúa con el cociente TG/HDL⁴⁹.

En sujetos sin enfermedad cardiovascular, se ha observado que el cociente TG/HDL presenta valores muy superiores, en torno al doble, en quienes tienen obesidad u otros componentes del síndrome meta-

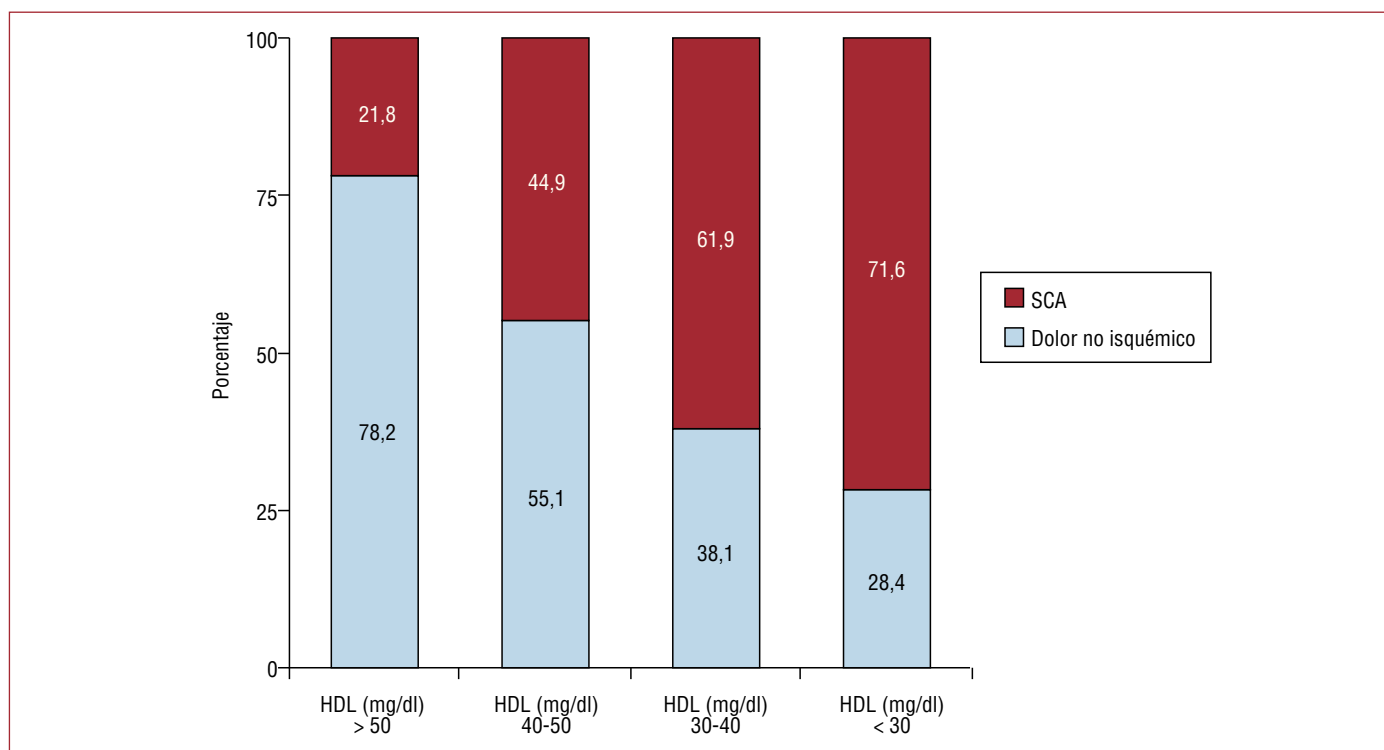


Figura 2. Relación entre las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y la presencia de síndrome coronario agudo. Tomado de Cordero et al⁴ con permiso. HDL: lipoproteínas de alta densidad; SCA: síndrome coronario agudo.

bólico⁴⁶, y esto revelaría que también poseen partículas más pequeñas y densas de cLDL. Además, el análisis de esta amplia muestra de trabajadores sin enfermedad cardiovascular, más de 19.000, permitió aportar puntos de corte específicos para cada sexo a partir de los cuales el diagnóstico de síndrome metabólico es muy elevado, concretamente 2,75 en varones y 1,65 en mujeres. Respecto a la distribución de los valores lipídicos en función de la cantidad de tejido adiposo, también se observó que el cociente TG/HDL era la determinación que mejor definía las diferencias entre los sujetos con peso normal, sobrepeso u obesidad⁵⁰.

Con el objetivo de analizar el valor pronóstico del cociente TG/HDL, se realizó un estudio de casos y controles analizando la incidencia de un primer infarto agudo de miocardio en varones, recopilando las revisiones de salud laboral de todos los casos registrados en una única empresa y emparejándolos con controles sanos. Con este diseño se pudo demostrar que los sujetos que sufrieron esta complicación tenían valores significativamente superiores en el cociente TG/HDL (4,22 frente a 2,72; $p < 0,001$) independientemente de su índice de masa corporal (fig. 3)⁵¹. El análisis multivariable mostró que el cociente TG/HDL aumentaba en un 50% el riesgo de un primer infarto de miocardio (*odds ratio* [OR] = 1,47; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,26-1,71), mientras que los valores de cLDL obtuvieron un riesgo mucho menor (OR = 1,01; IC95%, 1,005-1,012); por cada aumento en una desviación estándar en el cociente TG/HDL, se observó un incremento de 1,75 (IC95%, 1,55-1,97) en el riesgo de un primer infarto agudo de miocardio.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Pese a toda la complejidad de lipoproteínas presentada, el control de los valores de cLDL es el objetivo fundamental para el tratamiento de la dislipemia. Un gran acierto de las guías de 2011 de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis¹⁶ fue la consideración del valor recomendado de cLDL en función del riesgo cardiovascular total, recomendación claramente consolidada por el

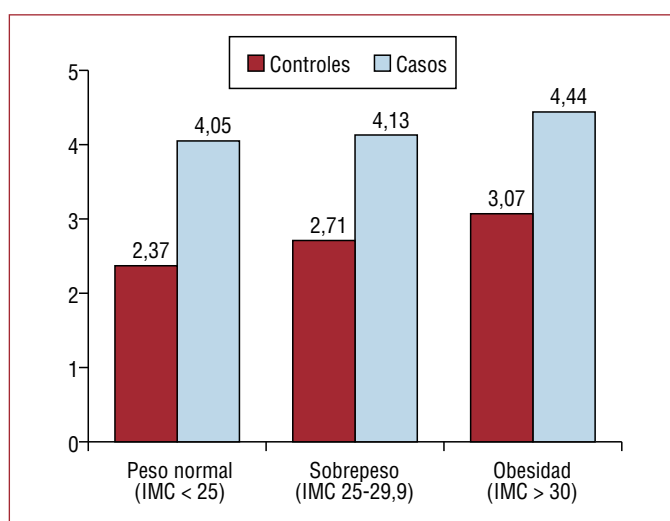


Figura 3. Distribución del cociente TG/HDL en función del índice de masa corporal (IMC) en estudio de casos (primer infarto agudo de miocardio) y controles sanos. Tomado de Cordero et al⁵¹ con permiso. HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

Quinto Grupo de Trabajo sobre Prevención Cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología de 2012¹⁷. Como se puede observar en la tabla 1, todas las sociedades científicas reconocen al cLDL como el objetivo terapéutico principal^{13-17,52,53} y la mayoría de ellas ha reconocido el valor < 70 mg/dl para los pacientes de muy alto riesgo^{16,17}.

Siguiendo la filosofía tan acertada de otras guías como las de hipertensión arterial⁵⁴, las guías europeas enfatizan la necesidad de adaptar el objetivo terapéutico de cLDL en función del riesgo cardiovascular total del paciente. En la tabla 2 se presenta la definición de cada categoría de riesgo; merece una mención especial que se incluya la disfunción renal en la categoría de muy alto riesgo. Para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, se recomienda el objetivo de

Tabla 1

Evolución del objetivo terapéutico en pacientes de muy alto riesgo respecto al tratamiento de los lípidos de las principales sociedades científicas

Sociedad (año)	Objetivo terapéutico	Referencia
ATPIII (2001)	cLDL < 100 mg/dl	JAMA. 2011;285: 2486-97 ¹³
ATPIII update (2004)	cLDL < 70 mg/dl	Circ. 2004;110:227-39 ¹⁴
ACC/AHA (2006)	cLDL < 70 mg/dl	Circ. 2006;113:2363-72 ²²
ESC-Task Force (2007)	cLDL < 80 mg/dl	Eur Heart J. 2007;28:2375-414 ¹⁵
CCS (2009)	cLDL < 80 mg/dl, apoB < 80 mg/fl	Can J Cardiol. 2009;25:567-79 ⁵³
ESC/EAS (2011)	cLDL < 70 mg/dl; reducción al 50% del valor basal	Eur Heart J. 2011;32:1769-18 ¹⁶
5th Task Force de Prevención cardiovascular ESC (2012)	cLDL < 70 mg/dl; Reducción al 50% del valor basal	Eur Heart J. 2012;33:1635-701 ¹⁷

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; ATPIII: Adult Treatment Panel-III; CCS: Canadian Cardiovascular Society; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society.

Tabla 2

Categorías de riesgo para la elección del objetivo terapéutico

Muy alto riesgo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad cardiovascular establecida, documentada por técnicas invasivas o no invasivas (angiografía por tomografía, radiología nuclear, ecocardiograma de estrés, placas ateromatosas en ecografía carotídea), infarto de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o periférica, accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad arterial periférica 2. Diabetes mellitus (tipo 1 o 2) con uno o más factores de riesgo cardiovascular y/o lesiones de órgano diana (como la microalbuminuria: 30-300 mg/24 h) 3. Disfunción renal (filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²) 4. SCORE de riesgo calculado ≥ 10%
Alto riesgo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elevación marcada de un factor de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia familiar o hipertensión 2. SCORE de riesgo calculado ≥ 5 y < 10%
Riesgo moderado	<ol style="list-style-type: none"> 1. SCORE de riesgo calculado ≥ 1 y < 5% Esta categoría modifica su riesgo por los antecedentes familiares de enfermedad coronaria, obesidad abdominal, sedentarismo, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo, proteína C reactiva o lipoproteína (a)
Riesgo bajo	<ol style="list-style-type: none"> 1. SCORE de riesgo calculado ≥ 5 y < 10%

Riesgo total (SCORE)	cLDL				
	< 70 mg/dl	70-100 mg/dl	100-155 mg/dl	155-190 mg/dl	> 190 mg/dl
< 1	No intervención directa	No intervención directa	Optimización del estilo de vida y dieta	Optimización del estilo de vida y dieta	Optimización del estilo de vida y dieta, considerar tratamiento
Clase/nivel	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
> 1 a < 5	Optimización del estilo de vida y dieta	Optimización del estilo de vida y dieta	Optimización del estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimización del estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimización del estilo de vida y dieta, considerar tratamiento
Clase/nivel	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 a < 10 o riesgo alto	Optimización del estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimización del estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimización del estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimización del estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimización del estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato
Clase/nivel	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
> 10 o muy alto riesgo	Optimización del estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimización del estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimización del estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimización del estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimización del estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato
Clase/nivel	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Figura 4. Recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en función de los valores de cLDL y el riesgo cardiovascular total. Modificado de Reiner et al¹⁶. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas a baja densidad.

cLDL < 70 mg/dl y para los de alto riesgo, < 100 mg/dl; estos objetivos terapéuticos son exigentes, y en función de los valores basales, se recomienda iniciar directamente con tratamiento farmacológico más precozmente que en guías anteriores; en la figura 1 se muestra el esquema básico para el tratamiento en función del riesgo cardiovascular total y los valores de cLDL.

En caso de medirse, el objetivo de tratamiento de la apoB es 80 mg/dl en los pacientes de muy alto riesgo y 100 mg/dl en los de alto riesgo cardiovascular. Para el colesterol no-HDL, el objetivo terapéutico se establece sumando 30 mg/dl al objetivo de cLDL establecido para cada categoría de riesgo; es decir, 100 mg/dl para los pacientes de muy alto riesgo y 130 mg/dl para los de alto riesgo.

Un punto importante es reconocer que las cifras bajas de cHDL son un factor de riesgo independiente, pero no recomendar su tratamiento específicamente; aunque se reconoce que elevar el cHDL o mantener valores altos es un objetivo secundario, no se establece un objetivo concreto, y la recomendación de valores > 40 mg/dl resulta poco precisa. De forma similar ocurre con los triglicéridos, para los que no se establece una recomendación clara y se propone controlar por debajo de 150 mg/dl.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:188-97.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-23.
- 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.
- Cordero A, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Gonzalez V, Agudo P, Miralles B, Masia MD, et al. Los niveles bajos de colesterol HDL se asocian de forma independiente a enfermedad coronaria aguda en pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:319-25.
- Di AE, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1302-9.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Circulation*. 2010;122:844-6.
- Bangalore S, Messerli FH, Franklin SS, Mancina G, Champion A, Pepine CJ. Pulse pressure and risk of cardiovascular outcomes in patients with hypertension and coronary artery disease: an International Verapamil SR-trandolapril Study (INVEST) analysis. *Eur Heart J*. 2009;30:1395-401.
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancina G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27:1360-9.
- Strandberg TE, Strandberg AY, Salomaa VV, Pitkala KH, Tilvis RS, Sirola J, et al. Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men. *Eur Heart J*. 2009;30:1720-7.
- Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*. 2011;364:719-29.
- 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;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, 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.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
- Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Svignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
- Badimon JJ, Ibañez B. Incremento de las HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:323-33.
- Arsenault BJ, Boekholdt SM, Kastelein JJ. Lipid parameters for measuring risk of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:197-206.
- Badimon L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1161-78.
- Link JJ, Rohatgi A, De Lemos JA. HDL cholesterol: physiology, pathophysiology, and management. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32:268-314.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104:1108-13.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
- Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2736-42.
- Duwell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimirov G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357-61.
- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1997;95:69-75.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989;320:915-24.
- Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279:1955-61.
- Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112:3375-83.
- Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, et al. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation*. 2012;125:2469-78.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
- Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102:K1-34.
- González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:286-94.
- González-Juanatey JR, Cordero A, Vitale GC, González-Timón B, Mazón P, Bertomeu V. Magnitud y características del riesgo residual lipídico en pacientes con antecedentes de revascularización coronaria: estudio ICP-Bypass. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:862-8.
- Civeira F, Burillo E. Colesterol HDL bajo o hipofunción HDL. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:565-6.
- Wadhwa C, Albanese N, Roberts J, Wang L, Bagley CJ, Gamble JR, et al. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation*. 2010;121:116-22.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707-14.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
- Khera AV, Cuchel M, De IL-M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:127-35.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22.
- Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304-16.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012 May 17 [Epub ahead of print].
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102:179-84.
- Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, Cohen J, Kesaniemi YA, Mahley RW, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). *Am J Cardiol*. 2005;95:194-8.
- Cordero A, Laclaustra M, Leon M, Casasnovas JA, Grima A, Luengo E, et al. Comparison of serum lipid values in subjects with and without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:424-8.
- McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139:802-9.
- Hayashi Y, Okumura K, Matsui H, Imamura A, Miura M, Takahashi R, et al. Impact of low-density lipoprotein particle size on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007;56:608-13.

49. Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol.* 2004;94:219-22.
50. Cordero A, Leon M, Andres E, Ordonez B, Laclaustra M, Grima A, et al. Gender differences in obesity related cardiovascular risk factors in Spain. *Prev Med.* 2009;48:134-9.
51. Cordero A, Andrés E, Ordoñez B, León M, Laclaustra M, Grima A, et al. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol.* 2009;104:1393-7.
52. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2006;113:2363-72.
53. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009;25:567-79.
54. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28:1462-536.