

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

Tratamiento lipídico en la guía europea de dislipemias

Emilio Luengo-Fernández *

Servicio de Cardiología, Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España

Palabras clave:

Colesterol
Tratamiento
Estatinas
Riesgo cardiovascular

RESUMEN

La guía europea de tratamiento de las dislipemias es una moderada evolución en tiempo y evidencia de la guía europea de prevención del riesgo cardiovascular de 2007. En los apartados que hacen referencia al tratamiento lipídico farmacológico, se acopla a la nueva definición de riesgo y crea una gradación consistente en la aplicación de las medidas terapéuticas. Mantiene como el objetivo primordial de tratamiento la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad mediante estatinas. Las diversas familias farmacológicas contribuyen al frenado del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad perimetralmente a las estatinas y a menudo complementándolas o colaborando con ellas. El tratamiento farmacológico de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos plantea no solo la dificultad de las distintas sustancias para tratarlas eficazmente, sino también la dificultad de interpretación del significado de esas partículas lipídicas en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular y su patogenia, hasta de si son solo marcadores de enfermedad, más que factores de riesgo.

Treatment of Dyslipidemia in European Guidelines for the Management of Dyslipidemias

ABSTRACT

The latest European Guidelines for the Management of Dyslipidemias represent a step forward from the 2007 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention because they take into account new evidence published in the interim. The sections dealing with lipid-lowering drug treatment employ a new definition of cardiovascular risk and establish clear levels at which different treatments should be implemented. The primary goal of treatment remains reducing the low-density lipoprotein cholesterol level using statins. In addition, a wide range of other drug types can be used to reduce low-density lipoprotein cholesterol either in combination with or instead of statins. The pharmacologic treatment of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels involves not only the difficulty of identifying specific compounds that can provide effective treatment, but also the problem of determining the relevance of these particular lipids for the pathophysiology of cardiovascular disease and its pathogenesis, given that they may simply be disease markers rather than risk factors.

Keywords:

Cholesterol
Treatment
Statins
Cardiovascular risk

INTRODUCCIÓN

La nueva «Guía para el manejo de las dislipemias» (GDL) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)¹, publicada a mediados de 2012, es una evolución y ampliación de la anterior guía de riesgo cardiovascular (GRCV) de la ESC². Es un proceso evolutivo: no han sido unas guías que hayan roto con la línea anterior de opinión, sino que han incorporado buena parte de la evidencia asentada desde las anteriores.

Se basan fundamentalmente en la reclasificación de los pacientes según su riesgo. Y esa clasificación nueva es muy clara y, aunque opinable, posee buenas características para definir el tipo de paciente al que tratar la alteración de los lípidos según su riesgo. No obstante,

como hizo anteriormente la GRCV, la GDL hace hincapié en que el tratamiento de las dislipemias es parte del tratamiento integral del riesgo cardiovascular (RCV). Lo que implica que si, por la razón que sea, no se puede alcanzar y superar los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que las guías marcan, se debe aumentar la presión para alcanzar otros objetivos del perfil de riesgo del paciente: de presión arterial, de aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), tabaquismo, sobrepeso, alimentación, etcétera.

Para adentrarnos en el tratamiento lipídico directamente, debemos revisar la clasificación de pacientes. La ESC clasifica el riesgo en cuatro clases: bajo, moderado, alto y muy alto riesgo (fig. 1)^{1,3}. Salvo el grupo de bajo riesgo (para el que no define una concentración de

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital General de la Defensa, Vía Ibérica 1-15, 50009 Zaragoza, España.
Correo electrónico: emilio.luengo@terra.es (E. Luengo-Fernández).

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ECV: enfermedad cardiovascular
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 GDL: guía de práctica clínica sobre el manejo de las dislipemias
 GRCV: guía de práctica clínica sobre el riesgo cardiovascular

colesterol determinada), en los demás grupos determina una cifra objetivo de cLDL que mejorar: 115 mg/dl para el de riesgo moderado, 100 mg/dl para el de alto riesgo y 70 mg/dl para el de muy alto riesgo (cifras que corresponden a 3, 2,5 y 1,8 mmol/l respectivamente). La gradación de riesgo es progresiva, razonable, sencilla y bien basada en la evidencia.

En el proceso de decisión de tratamiento de la dislipemia como prevención del RCV (que es a lo que hace referencia la GDL), se debe delimitar bien los casos que tratar, cuándo comenzar el tratamiento, cuánto o hasta qué intensidad tratar y con qué herramientas hacerlo. El párrafo anterior correspondería al «cuánto tratar» del proceso de decisión de tratamiento y, en buena parte también, delimita los casos que tratar. Aunque la GDL navega posteriormente por la casuística concreta de situaciones clínicas diferenciadas: dislipemias familiares, niños, mujeres, ancianos, síndrome metabólico (SM) y diabetes mellitus (DM) tipos 1 y 2, síndromes coronarios agudos (SCA) e intervencionismo coronario, insuficiencia cardiaca, valvulopatías, insuficiencia

o enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular y arterial periférica, enfermedades autoinmunitarias y pacientes trasplantados, y pacientes con sida.

Otros elementos del perfil lipídico no tienen la misma consideración que el cLDL, porque la evidencia sobre la seguridad de las modificaciones de este es abrumadora en comparación con los demás. En todo caso, hace una especial referencia al cHDL, indicando que no hay objetivos específicos deducidos con evidencia de seguridad, aunque los valores de cHDL elevados predicen regresión de aterosclerosis, y el cHDL bajo está asociado a un exceso de episodios cardiovasculares y de mortalidad, incluso si el cHDL bajo concurre con un cLDL en objetivos de 70 mg/dl.

En la GDL de la ESC, con cada grupo de riesgo se hace una indicación de manejo terapéutico que depende tanto del grupo de riesgo como del cLDL de inicio. En la figura 2 se muestran las indicaciones para acometer el tratamiento de cambio de estilo de vida asociado o no a la indicación de fármacos para reducir el cLDL. Es el «cuándo tratar» del proceso de decisión. La aplicación del tratamiento también es progresiva y acumulativa. Para todos los casos de riesgo indica cambio del estilo de vida, del que se hace referencia amplia en la anterior GRCV. En la situación de bajo riesgo solo hace esa indicación, lo que valdría para la población general (tramos verde y verde claro de la fig. 2). Sin embargo, conforme se avanza en el grado de riesgo, se va haciendo primero una indicación tentativa de tratar cuando, pese a las medidas higiénico-dietéticas, los valores de cLDL se mantengan elevados, o de plantearse directamente dar medicación antidislipémica cuando el grado de riesgo progresa (tramos amarillo y naranja). Y en los casos en que se asocian cifras de cLDL proporcionalmente elevadas y riesgo más alto, la indicación de usar sistemáticamente fármacos para reducir el cLDL (tramos rojos).

Clase	Incluye	cLDL
Riesgo bajo	SCORE ₁₀ < 1%	No hay umbral de cLDL Medidas higiénicas
Riesgo moderado	SCORE ₁₀ = 1-5% Valorar también: historia familiar, obesidad, TG, HDL (SM), actividad física, PCR, Lp(a), apoB, fibrinógeno, homocisteína, factor social	cLDL < 115 mg/dl (IIa/C)
Riesgo alto	SCORE ₁₀ = 5-10% ● Un factor de riesgo grave: HTA, dislipemia familiar ● DMX aislada sin visceralización ● ERC moderada con filtrado glomerular 30-60 ml/min	cLDL < 100 mg/dl (IIa/A)
Riesgo muy alto	SCORE ₁₀ > 10% ● Cualquier ECV documentada o intervenida ● DMX con daño orgánico ● ERC grave con filtrado glomerular < 30 ml/min	cLDL < 70 mg/dl o cLDL < 50% inicial [I/A]
Ancianos	La edad es un importante marcador de riesgo El tiempo de exposición al riesgo	
Jóvenes	Valoración del riesgo relativo El tiempo de exposición al riesgo	

Figura 1. Grupos de riesgo de la Sociedad Europea de Cardiología 2011 y objetivos de cLDL. apoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HDL: hiperdislipemia; Lp(a): lipoproteína (a); PCR: proteína C reactiva; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos. Adaptado de Catapano et al¹ y de Perk et al³ con permiso.

SCORE ₁₀ clase de riesgo	cLDL basal (mg/dl)				
	< 70	70-100	100-155	155-190	> 190
< 1% Bajo					
1-5% Moderado					
5-10% Alto riesgo					
> 10% Muy alto					

Estrategia de intervención
Ninguna
Estilo de vida
Estilo de vida + fármacos si no controla el cLDL
Estilo de vida + se considera dar fármacos
Estilo de vida + se dan fármacos siempre

Figura 2. Indicaciones de intervención terapéutica de la Sociedad Europea de Cardiología 2011. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Adaptado de Catapano et al¹ con permiso.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS DISLIPEMIAS EN LA GDL

Supone la toma de sustancias que modifiquen el metabolismo de los lípidos para reducir su concentración plasmática. Todas las sustancias de las que disponemos, y que la GDL menciona, modifican el perfil lipídico completo, sin embargo su indicación es por el efecto mayor, para el que tienen una indicación preferente. La GDL orienta el uso de un primer grupo de sustancias que está en cierto modo relacionado con la modificación del estilo de vida, cuáles son los suplementos dietéticos y alimentos funcionales, que no son alimentos como tales, sino sustancias añadidas a la alimentación. Un gran segundo grupo lo forman los antidislipémicos orientados a disminuir el cLDL. Un tercer grupo, los orientados a elevar el cHDL, y un cuarto grupo, a la disminución de la hipertrigliceridemia (triglicéridos [TG]). Todo ello entendiendo que el elemento nuclear del tratamiento de la dislipemia orientada al control del RCV son las estatinas (STA, inhibidores de la hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa).

Suplementos dietéticos y alimentos funcionales

Determinadas sustancias naturales, algunas de ellas presentes en la misma alimentación, añadidas a los alimentos (alimentos funcionales) o tomadas aisladamente (nutracéuticos), pueden tener cierto efecto en el metabolismo lipídico. Son sustancias casi sin efectos indeseables y con un suave efecto antidislipémico. Sin embargo, no se dispone de evidencia lo suficientemente amplia en número de pacientes, consistente en los resultados y de largo seguimiento para afirmar que su uso como terapia activa única⁴ sea relevante en la historia natural de la enfermedad cardiovascular (ECV)⁵.

Los fitosteroles (esteroles vegetales presentes en los frutos secos, vegetales, legumbres, etc., o sus derivados semisintéticos, los ésteres de estanoles, por hidrogenación más esterificación de esteroles) compiten por la ocupación micelar en el tracto digestivo y posiblemente en el ciclo de la lecitina-colesterol-acil-transferasa (LCAT) en la célula intestinal. Su influencia en las concentraciones de cLDL es escasa y

actualmente no hay evidencia sólida de que su uso exclusivo modere el desarrollo de la ECV⁶.

Los ácidos grasos insaturados omega-3 (n-3) (docosahexaenoico [DHA] y eicosapentaenoico [EPA]), procedentes sobre todo de aceites de pescados grasos de aguas frías, aunque también de los frutos secos (alfalinolénico [ALA]), se han utilizado como moduladores del perfil lipídico y reductores de la hipertrigliceridemia; sin embargo, no hay evidencias sólidas de que su suplementación dietaria reduzca los episodios de ECV⁷.

La fibra alimentaria, especialmente la soluble (inulina, pectina, betaglucano y otros oligosacáridos), más que la insoluble, tiene la propiedad de reducir la concentración de colesterol total y cLDL. La GDL la recomienda en dosis de 5-15 g/día por su buena tolerabilidad digestiva⁸. Otras sustancias como las proteínas de soja y los policosanolos tienen un efecto más moderado. Quizá merezca una reseña, que en el medio europeo tiene escasa relevancia, la presencia de una sustancia con un efecto inhibitor de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (como las estatinas) en la levadura roja de arroz⁹, un saborizante usado en la cocina oriental, que induce lógicamente una reducción del cLDL, pero del que hay escasos estudios que demuestren disminución de los episodios de ECV¹⁰.

Fármacos para tratar el cLDL

Como ya se ha comentado antes, el elemento nuclear del tratamiento del riesgo lipídico en la ECV es la reducción de la concentración de cLDL. Y las estatinas (inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, bloqueo de la síntesis de colesterol) son las sustancias que atesoran la más sólida evidencia en cuanto a reducción de episodios de ECV y moderación de su evolución natural clínica y anatómica. El control del RCV mediante estatinas en estudios controlados indica que, por cada mmol/l de concentración plasmática (39 mg/dl) que se reduzca el cLDL, se reducen aproximadamente un 20% los episodios de ECV (el 17% en enfermedad cerebrovascular [EVC] y el 23% en enfermedad coronaria)¹¹. Los efectos secundarios por la toma de

Tabla 1
Secuencia clínica en la aplicación de tratamiento con estatinas

Paso	Acción
1	Calcular el riesgo del paciente (grupo de riesgo)
2	Implicar al paciente en las decisiones de tratamiento del riesgo
3	Identificar el cLDL objetivo a superar
4	Calcular el porcentaje de reducción de cLDL plasmático necesaria
5	Elegir una estatina que pueda conseguir ese objetivo
6	Titular la estatina sucesivamente para superar el objetivo
7	Si la estatina no supera el objetivo, considere agregar otros fármacos

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
Adaptado de Catapano et al¹ con permiso.

estatinas incluyen aumento de las transaminasas, y que superen el triple del valor normal obliga a moderar o suspender temporalmente el tratamiento, ya que la insuficiencia hepática es extremadamente rara. También se describen efectos secundarios musculares que abarcan desde la mialgia a la rabdomiolisis, con elevaciones de creatinina en más de 5 veces su valor normal, especialmente con dosis elevadas de estatinas¹². El mecanismo del efecto secundario sobre el músculo no está claro, pero puede estar relacionado con su metabolismo vía el citocromo P450 (CYP450), a través de varias de sus isoenzimas (CYP450-3A4, -2C8, -2C9, -2C19 y -2D6); un efecto que puede estar potenciado por otras sustancias que también usan esa vía, como ha sucedido especialmente con gemfibrozilo. Las interacciones de las estatinas con muchas sustancias pueden tener la metabolización como nexo¹³. Se plantea también la posibilidad de una mayor incidencia de DM; sin embargo, los beneficios de las estatinas superan con mucho los posibles riesgos respecto a la DM inducida, máxime si la eventual incidencia con sesgo alcanza 1 caso cada 255 tratados con dosis crónicas de estatinas y en pacientes con sobrepeso o SM¹⁴.

Las estatinas disponibles son diferentes en cuanto a potencia por miligramo para reducir el cLDL (fig. 3)¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, en cuanto a la protección contra la ECV, la evidencia no hace distinciones entre moléculas, sino en relación con la reducción del cLDL plasmático, ya sea mejorando los objetivos o al menos superando una reducción del 50% respecto del cLDL inicial¹. De tal manera que la GDL recomienda una táctica clínica que se expresa en la tabla 1. En el caso de prevención

primaria (P1) es necesaria la adecuada precaución si se decide administrar estatinas a personas en bajo riesgo¹⁸.

Los inhibidores de la absorción del colesterol, de los que actualmente disponemos de una sola molécula, la ezetimiba (EZE) (bloqueador de NPC1L1 en la absorción intestinal, y consecuente sobreexpresión de receptores hepáticos de LDL [LDLr]), que en monoterapia reduce el cLDL en un 15-22%, algo parecido a la reducción adicional que origina al asociarla con estatinas. Con esta combinación se ha demostrado una reducción en la ECV del 17%¹⁹. A la dosis recomendada de 10 mg/día no se han descrito efectos secundarios. Su indicación está en las intolerancias a estatinas y en la asociación con estatinas para incrementar la reducción del cLDL.

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares (RSAB) ejercen su acción en la luz intestinal evitando en parte la micelación grasa, por lo que reducen la absorción de colesterol, efecto que se asocia a una regulación al alza de los LDLr. Ambos mecanismos colaboran para reducir la concentración plasmática de cLDL. Reducen asimismo la glucohemoglobina (HbA_{1c}), pero sus efectos secundarios digestivos y la significativa elevación de TG limitan su uso pese a que se ha demostrado²⁰ su eficacia frenando la ECV. El ácido nicotínico o niacina (NIA) tiene un efecto reductor del cLDL como modulador del perfil lipídico que es. La reducción alcanza un 15-18% y va asociada a cambios en el cHDL y los TG y reducción de lipoproteína (a) –Lp(a)–, que es una partícula de la familia de las LDL que posee tanto apoB como una apolipoproteína propia, apo(a). La Lp(a) es proaterosclerótica y tiene un perfil independiente de las demás partículas lipoproteicas²¹.

La GDL da una especial consideración a la combinación de fármacos, especialmente en el caso de pacientes que no toleran las estatinas o soportan mal las dosis elevadas necesarias para alcanzar los objetivos; estas indicaciones se muestran en la tabla 2. En esos casos es necesario combinar fármacos. Las combinaciones de sustancias recomendadas²² incluyen el frenado de la síntesis y la absorción simultáneamente: mediante estatinas unidas a EZE o RSAB. La combinación de estatinas y RSAB obtiene un incremento de reducción de cLDL entre 15 y 20 puntos porcentuales más allá de la reducción que alcanza la estatina²³. La combinación de estatinas y EZE obtiene un aumento similar del frenado de la concentración plasmática de cLDL, pero sin los efectos secundarios de las RSAB¹⁹⁻²⁴. De ambas combinaciones hay evidencia de reducción de la ECV. Otras combinaciones posibles son EZE y RSAB en caso de intolerancia a las estatinas. O EZE más NIA, eventualmente combinados con estatinas (triple terapia). Se puede usar esteroides vegetales combinados con estatinas, pero no hay estudios controlados adecuados para verificar si la bajada de 5 a 10

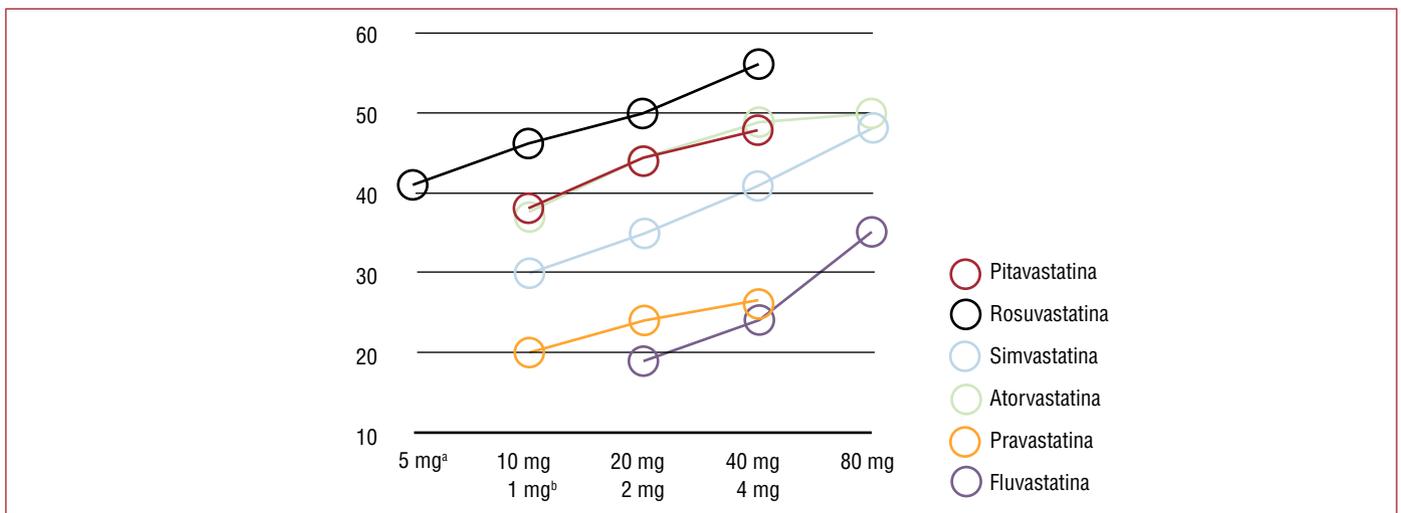


Figura 3. Adaptado de Weng et al¹⁵, Muqtar et al¹⁶ y Reiner et al¹⁷ con permiso. ^aRosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y fluvastatina. ^bPitavastatina.

Tabla 2
Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología para el tratamiento de la hipercolesterolemia

Paso	Acción	Evidencia	Esquema
1	Prescribir estatinas titulándolas hasta la dosis más alta recomendada o la más alta que el paciente tolere para superar el objetivo adecuado	I/A	Estatina
2a	Si se demuestra intolerancia, considere la posibilidad de usar resinas secuestradoras de ácidos biliares o niacina	IIa/B	Niacina o RSAB
2b	Si hay intolerancia a estatinas, considere un inhibidor de la absorción añadido a los fármacos indicados en 2a	IIb/C	EZE + niacina o RSAB
3	Si no se alcanzan los objetivos de cLDL necesarios, considere agregar una estatina a un inhibidor de la absorción de colesterol o una RSAB	IIb/C	Estatina + EZE

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; RSAB: resinas secuestradoras de ácidos biliares. Adaptado de Catapano et al¹ con permiso.

puntos porcentuales adicionales a la bajada que induce la estatina obtiene mejoría adicional de la ECV²⁵.

Fármacos para tratar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

La GDL reconoce el cHDL como un factor protector, con base en metaanálisis²⁶ que evidencian que la elevación de cHDL junto con reducción significativa de cLDL tiene relación directa con la reducción de la placa de ateroma. Igualmente, el cHDL bajo forma parte de la dislipemia diabética, altamente aterogénica. Y como el metabolismo del cHDL es extremadamente complejo, la modificación que los fármacos inducen en el perfil lipídico es igualmente muy variable en relación con las subfracciones de HDL modificadas, muy dependiente de la sustancia²⁷, y más efectiva cuanto más bajos sean los valores de cHDL.

Las opciones terapéuticas para elevar el cHDL no tienen la amplitud y la intensidad que en el caso del cLDL, al menos hasta ahora. Las medidas de mejora del estilo de vida son muy útiles para elevar el cHDL: el abandono del tabaco, el ejercicio, el control del peso y una ingesta moderada de alcohol pueden llegar a elevar el cHDL un 10%¹.

Entre las posibilidades farmacológicas para elevar el cHDL, las estatinas pueden llevar a aumentar discretamente la concentración de cHDL, pero su eficacia como tratamiento de la ECV se puede malinterpretar porque queda oscurecida por la eficacia para reducir el cLDL²⁸. Los fibratos son sustancias (receptor activado por proliferadores peroxisomales [PPAR] alfa) que se han mostrado capaces de reducir significativamente los TG y elevar concomitantemente el cHDL hasta en un 5-10%. Sin embargo, en el caso de los pacientes diabéticos, que es un grupo de pacientes de elevado riesgo y con cHDL muy frecuentemente bajo, solo lo aumentan un 5% a largo plazo²⁹.

La niacina es una sustancia con capacidad de influir en la síntesis y la degradación de partículas de cHDL, y aumenta su concentración en un 15-35% al tiempo que reduce moderadamente el cLDL y significativamente los TG. Ha mostrado eficacia en la reducción de la placa de ateroma y en el grosor intimomedial carotídeo³⁰, y hay grandes estudios pendientes de resultado para dilucidar su eficacia en la reducción de episodios de ECV¹. Las recomendaciones de la GDL respecto al tratamiento del cHDL se recogen en la tabla 3.

Fármacos para tratar la elevación de los triglicéridos

Se ha discutido si la hipertrigliceridemia (HTG) es un factor de riesgo, y no hay evidencia sólida de que represente algo más que un marcador de riesgo en el entorno del síndrome cardiometabólico³¹. De hecho, parece que hay mayor relación entre la HTG no en ayunas o posprandial y el riesgo de ECV³². Lo confirma que la reducción de concentración de TG en pacientes con DM2 no corrige habitualmente la concentración de apoA-II³³. Al colesterol no HDL (no-HDL) se lo considera un marcador sustituto (*surrogate marker*) de la HTG y el resto de las partículas residuales de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), todas significativamente aterogénicas y en

cierto modo relacionadas con la HTG posprandial en los síndromes cardiometabólicos³⁴. En cuanto a la decisión de si se debe tratar la HTG, y dada la evidencia existente, debe hacerse valorando en todo caso el riesgo del paciente, y proceder a tratar el cLDL de manera prioritaria, ya que la HTG no supone una prioridad terapéutica (teniendo en cuenta posibles causas de HTG secundaria)¹.

El estilo de vida tiene una influencia determinante en la HTG (y en el cHDL) y es especialmente eficaz en pacientes con DM2 o con síndrome metabólico. Los fibratos, activadores de los PPAR α , reducen eficazmente tanto la HTG en ayunas como la posprandial, moderando en este caso la concentración de partículas residuales del metabolismo de quilomicrones y VLDL, partículas lipoproteicas ricas en TG (TGRL). Se ha demostrado repetidamente que los fibratos reducen, aunque solo moderadamente, los episodios agudos (realmente en revisiones *post-hoc*), sobre todo en caso de HTG asociada a cHDL bajo²⁹. Comparados con placebo, los fibratos presentan efectos secundarios hepáticos y musculares como las estatinas, si bien es muy pro-

Tabla 3
Recomendaciones de tratamiento farmacológico si se decide aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Recomendación	Evidencia	Esquema
La niacina se debe plantear como tratamiento porque actualmente es el más eficaz	IIa/A	Niacina
Se puede plantear las estatinas y los fibratos; ambos tienen una potencia parecida	IIb/B	Estatinas o fibratos
Si el paciente es diabético tipo 2, los fibratos tienen menor eficacia	IIb/B	Fibratos

Adaptado de Catapano et al¹ con permiso.

Tabla 4
Recomendaciones para tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia

Recomendación para pacientes de riesgo particularmente alto	Evidencia
<i>Tratamiento recomendado</i>	
Fibratos	I/B
<i>Tratamiento que considerar</i>	
Niacina	IIa/B
Ácidos grasos omega-3	IIa/B
Estatina + niacina	IIa/A
Estatina + fibrato	IIa/C
<i>Tratamiento que se podría tomar en consideración</i>	
Combinaciones con ácidos grasos omega-3	IIb/C

Adaptado de Catapano et al¹ con permiso.

bable que el fenofibrato produzca menos efectos secundarios que el gemfibrozilo.

La niacina, ya referida en el apartado de cHDL, actúa de forma compleja reduciendo la HTG y elevando el cHDL cuando este está bajo. Las limitaciones de la interpretación sobre si los resultados de la niacina son resultado del frenado de la HTG o sobre la mejora del cHDL, o sobre otras lipopartículas particularmente aterogénicas como la Lp(a), impiden la recomendación sistemática de la sustancia en lo que a HTG se refiere³⁵. A ello se une la frecuente aparición de efectos secundarios, especialmente el brusco rubor cutáneo, la frecuente elevación de la glucemia y la afeción hepática (menos frecuente con formulaciones galénicas no muy retardadas). Los ácidos grasos omega-3 (DHA y EPA), también referidos en el apartado del cHDL, son capaces de reducir los TG en un 20-30% de manera dependiente de la dosis administrando entre 2 y 4 g/día, y para HTG superiores a unos 500 mg/dl en plasma³⁶. Su capacidad para controlar la progresión de la ECV es discutible y su capacidad antitrombótica hace que puedan darse efectos secundarios al combinarlos con antiagregantes¹. La tabla 4 recoge el resumen de las indicaciones de terapia farmacológica en caso de que sea necesario tratar la HTG.

En caso de dislipemias complejas, con elevación de cLDL y TG y disminución de cHDL, la GDL recomienda como primer paso el uso exclusivo de una estatina; si no se logran los objetivos en todos los parámetros lipídicos, se puede considerar combinarla con niacina. Aunque teniendo en cuenta el riesgo de mal cumplimiento por los efectos secundarios, especialmente el rubor cutáneo brusco, se puede considerar también la combinación con fibratos, pero excluyendo el gemfibrozilo de cualquier combinación con alguna estatina. En caso de que la concentración plasmática de TG fuera la que no se hubiera podido controlar con las anteriores combinaciones, se debe tomar en consideración la de ácidos grasos omega-3 con estatinas, que es una combinación bien tolerada y segura¹.

CONCLUSIONES

La GDL representa la evolución de la GRCV en el tiempo y la evidencia, un avance moderado que representa la evidencia publicada hasta principios de 2011. En los apartados que hacen referencia al tratamiento lipídico, especialmente el tratamiento farmacológico, se acopla a la nueva definición de riesgo y crea una consistente gradación en la aplicación de las medidas terapéuticas. Mantiene como el objetivo primordial de tratamiento la reducción del cLDL mediante estatinas. Las diversas familias farmacológicas contribuyen al frenado del cLDL de forma perimetral a las estatinas y frecuentemente complementándolas o colaborando con ellas. El tratamiento farmacológico del cHDL bajo y la HTG plantea no solo la dificultad de las distintas sustancias para corregir eficazmente su concentración en plasma, sino también la difícil interpretación del significado de esos lípidos en la fisiopatología de la ECV y su colaboración en la evolución de la enfermedad (hasta la posibilidad de que solo sean marcadores de esta).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen M-J, Wiklund O, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Cifkova R, Dallongeville J, 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.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins. *Atherosclerosis*. 2009;203:8-17.
- PASSCLAIM. Process for the assessment of scientific support for claims on foods: consensus on criteria. *Eur J Nutr*. 2005;44:1/5-30.
- Lea IJ, Hepburn PA. Safety evaluation of phytosterol-esters. Part 9: results of a European post-launch monitoring programme. *Food Chem Toxicol*. 2006;44:1213-22.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; for the Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363:2015-26.
- Rideout TC, Harding SV, Jones PJ, Fan MZ. Guar gum and similar soluble fibers in the regulation of cholesterol metabolism: current understandings and future research priorities. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:1023-33.
- Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:830-9.
- Lu Z, Kou W, Du B, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:1689-93.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- US Food and Drug Administration. FDA expands advice on statins risk [actualizado 29Feb2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>
- Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. *Am J Cardiol*. 2008;101:95-7.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:139-51.
- Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005;59:239-52.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Addenda. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD00481642.
- SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010;160:785-94.
- Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol*. 1984;54:C14-9.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412-23.
- Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:19-28.
- Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, et al. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis treatment study (FATS), the HDL-Atherosclerosis treatment study (HATS) and the Armed Forces regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol*. 2009;104:1457-64.
- Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, et al. Triple Study Group. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12-week multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010;32:615-25.
- Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res*. 2008;52. doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499-508.
- Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol*. 1999;6:682-5.
- Chapman JM, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein 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.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.

30. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2008;101:B58-62.
31. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010;375:1634-9.
32. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA.* 2007;298:309-16.
33. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345-61.
34. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993-2000.
35. Bruckert E, Labreuche J, Amarencu P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2010;210:353-61.
36. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2006;189:19-30.