

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **12**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2004**
January-March

Artículo:

Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Carlos Alberto Aguilar Salinas,* Francisco Javier Gómez Pérez,* Israel Lerman Garber,*
Cauhtémoc Vázquez Chávez,** Óscar Pérez Méndez,*** Carlos Posadas Romero***

- * Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
- ** Hospital de Cardiología. CMNSXXI-IMSS.
- *** Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia:

Carlos Alberto Aguilar Salinas
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán",
Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Vasco de Quiroga 15
México D.F.
Tel. y Fax. 5130002
E-mail: caguilarsalinas@yahoo.com

Fecha de recepción: 15-Febrero-2004.
Fecha de aceptación: 4-Marzo-2004.

Resumen

Este documento, avalado por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, tiene por objeto presentar las recomendaciones de un grupo de autores, con experiencia en el campo, sobre el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. La información se presenta en forma didáctica, utilizando esquemas de flujo para la toma de decisiones. Las recomendaciones se basan en datos obtenidos en población mexicana y en estudios controlados. Las recomendaciones más relevantes son: 1) el escrutinio de una dislipidemia es costo/efectivo en todo adulto mayor de 20 años, 2) el abordaje diagnóstico inicia al clasificar los casos por síndromes (hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, hiperlipidemia mixta e hipoalfalipoproteinemia), 3) el diagnóstico etiológico de la dislipidemia puede ser identificado en la mayoría de los casos, 4) la identificación de la etiología ayuda a la estimación del riesgo cardiovascular, 5) no recomienda el uso sistemático de las tablas de Framingham, 6) se identifican condiciones que requieren tratamiento prioritario de la dislipidemia; estos casos son candidatos para recibir tratamiento farmacológico, 7) los casos considerados como no prioritarios deben ser tratados con modificaciones del estilo de vida, 8) se recomiendan metas de tratamiento específicas para los casos prioritarios; no se recomienda el uso de metas estratificadas para el colesterol LDL, 9) las estatinas son los fármacos de primera elección en casos con hipercolesterolemia aislada; los fibratos lo son para la hipertrigliceridemia aislada. En conclusión, la corrección de la dislipidemia es uno de los componentes de cualquier programa de prevención de aterosclerosis; para alcanzar una prevención eficaz, todos los factores de riesgo deben ser detectados y tratados.

Palabras clave: Dislipidemias.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(1)Enero-Marzo. 7-41.

Abstract

This document supported by the Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología presents the recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemias based on the experience of a group of Mexican experts. The information is presented in a comprehensive manner, using flow charts designed for helping clinicians in the diagnosis and treatment of these disorders. The recommendations are adapted for the epidemiology of dyslipidemias in Mexico; they are based in clinical and randomized controlled trials. The main conclusions are: 1) the search for affected cases is cost-effective in any adult older than age 20, 2) the diagnostic approach begins classifying cases by syndromes (isolated hypercholesterolemia, isolated hypertriglyceridemia, mixed hyperlipidemia and hypoalphalipoproteinemia), 3) the etiology of the lipid abnormality can be identified in a large percentage of the cases, 4) the identification of the cause is helpful for the estimation of the cardiovascular risk, 5) the systematic use of the Framingham tables is not recommended, 6) several conditions are identified as "high priorities" for receiving lipid-lowering therapy; cases with these conditions are considered as candidates for drug therapy, 7) the treatment of conditions not considered as "high priorities" should be based on life style modifications, 8) specific treatment goals are proposed for high priority cases; stratified LDL cholesterol goals

are not recommended here, 9) statins are the first choice for cases with isolated hypercholesterolemia; fibrates are the first choice for isolated hypertriglyceridemia. In conclusion, the treatment of plasma lipid abnormalities is a critical component of any cardiovascular prevention program; in order to achieve that goal, each risk factor should be diagnosed and treated properly.

Key words: *Dyslipidemias.*

Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(1)Enero-Marzo. 7-41.

ÍNDICE

- I. Introducción
- II. Criterios para la selección de los individuos en que se debe buscar la existencia de una dislipidemia
- III. Metodología para la medición de los lípidos sanguíneos
- IV. El colesterol (total y sus fracciones) y los triglicéridos como factores de riesgo: las razones para medirlo y su clasificación
- V. Evaluación de un paciente con dislipidemia
- VI. Diagnóstico diferencial de la hipercolesterolemia
- VII. Diagnóstico diferencial de la hipertrigliceridemia aislada
- VIII. Diagnóstico diferencial de la hiperlipidemia mixta
- IX. Diagnóstico diferencial de la hipoalfalipoproteinemia
- X. Métodos de laboratorio auxiliares potencialmente útiles en el diagnóstico de las dislipidemias
- XI. Principios generales del tratamiento
 - a. ¿Quién debe recibir tratamiento hipolipemiente?
 - b. ¿Cómo identificar a los sujetos con la mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento hipolipemiente?
 - c. ¿Cuáles son los elementos del perfil de lípidos que deben ser modificados por el tratamiento?
 - d. ¿Cuáles son las concentraciones de los lípidos sanguíneos consideradas como metas de tratamiento?
 - e. ¿Cuál es la duración del tratamiento hipolipemiente?
- XII. Tratamiento no farmacológico de las dislipidemias
 - a. Suspensión del tabaquismo y de cualquier fármaco que afecte el perfil de lípidos
 - b. Pérdida de peso
 - c. Tratamiento dietético
 - d. Ejercicio
 - e. Otras alternativas de tratamiento no farmacológico
- XIII. Tratamiento farmacológico
 - a. Fármacos de elección en la hipercolesterolemia aislada
 - b. Fármacos de elección en la hiperlipidemia mixta
 - c. Fármacos de elección en la hipertrigliceridemia aislada
 - d. Tratamiento farmacológico de la hipoalfalipoproteinemia

XIV. Tratamiento de condiciones especiales

- a. Hipertrigliceridemia extrema
- b. Diabetes
- c. Edad mayor de 70 años
- d. Niños y adolescentes

XV. Conclusiones

I. INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis juega un papel central en tres de las primeras cinco causas de muerte en México. La aterosclerosis es un proceso multifactorial causado por condiciones que dañan al endotelio en forma crónica. Sus causas son múltiples y el peso de su contribución es distinto dependiendo de la población en estudio. Ejemplo de ello es la preponderancia de la hipertensión arterial en sujetos afro-americanos o del síndrome metabólico en las poblaciones latinoamericanas. Las dislipidemias son un factor causal de la aterosclerosis cuya importancia ha sido demostrada en diversos grupos étnicos. Su participación ha sido demostrada en animales de experimentación, en múltiples estudios *in vitro*, en estudios epidemiológicos y en ensayos clínicos controlados.¹ Su corrección es una de las alternativas eficaces para disminuir la progresión de las lesiones y reducir el número de eventos clínicos.²

Las dislipidemias son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol, triglicéridos y/o colesterol HDL. Su aterogenicidad se debe, principalmente, a dos mecanismos: primero, al acúmulo en el plasma de partículas (como las lipoproteínas que contienen la apoproteína B) que tienen la capacidad de alterar la función del endotelio y depositarse en las placas de ateroma y segundo, a una concentración insuficiente de partículas (como las lipoproteínas de alta densidad) que protegen contra el desarrollo de la aterosclerosis. En nuestro país, las dislipidemias son uno de los factores determinantes de la aterosclerosis más frecuentes.³⁻⁶ El 48.4% de los adultos con edades entre 20 y 69 años que viven en zonas urbanas tienen concentraciones bajas (< 35 mg/dL) de colesterol-HDL (marcador clínico usado para estimar la con-

centración de las lipoproteínas de alta densidad). Además, el 42.3% tiene concentraciones altas de triglicéridos (> 150 mg/dL) y el 27.1% niveles altos de colesterol (> 200 mg/dL). Su prevalencia es aún mayor en sujetos con diabetes, hipertensión arterial o sobrepeso. Por ello, todo médico de primer contacto debe ser capaz de diagnosticar y tratar las dislipidemias más frecuentes.

El manejo de las dislipidemias ha sido revisado por numerosos consensos.⁷⁻⁹ Las recomendaciones difieren notablemente entre sí. Las estrategias de escrutinio, los criterios diagnósticos y la selección de los fármacos a utilizar son las áreas más controversiales. La diversidad étnica, el tipo de evidencia seleccionada para apoyar las conclusiones y las preferencias de los autores son las causas principales de las discrepancias entre los documentos. Pese a ello, los consensos más recientes concuerdan en que las estrategias para prevenir los eventos vasculares deben ser adaptadas a las características de la población donde se aplicarán. Las acciones deberán dar respuesta a los factores de riesgo más comunes. En consecuencia, los consensos realizados en Estados Unidos o Europa no pueden ser aplicados sin tomar en cuenta las características de nuestra población. Ejemplo de ello es la epidemiología de las dislipidemias, la cual difiere en México de lo descrito en sujetos caucásicos. En nuestra

población, las dislipidemias más frecuentes son niveles bajos de colesterol HDL y la hipertrigliceridemia. En contraste, en caucásicos, la hipercolesterolemia es la anomalía más común.

Este documento, avalado por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, tiene por objeto presentar las recomendaciones de un grupo de autores, con experiencia en el campo, sobre el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. La información se presenta en forma didáctica, utilizando esquemas de flujo para la toma de decisiones. En cada sección se discuten los vacíos de información existente en población mexicana. Las recomendaciones se basan en datos obtenidos en población mexicana y en estudios controlados publicados en los últimos 15 años. Las conclusiones más importantes del manuscrito se resumen en el *cuadro I*.

II. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LOS INDIVIDUOS EN QUE SE DEBE BUSCAR LA EXISTENCIA DE UNA DISLIPIDEMIA

Las recomendaciones para realizar el escrutinio de posibles casos afectados varían considerablemente. Las recomendaciones más conservadoras son las del American College of Physicians publicadas en 1996¹⁰ en que se limi-

Cuadro I. Puntos críticos en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias.

1. El escrutinio de una dislipidemia es costo/efectivo en todo adulto mayor de 20 años.
2. El abordaje diagnóstico inicia al clasificar los casos por síndromes (hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, hiperlipidemia mixta e hipoalfalipoproteinemia).
3. El diagnóstico etiológico de la dislipidemia puede ser identificado en la mayoría de los casos.
4. La identificación de la etiología ayuda a la estimación del riesgo cardiovascular.
5. No se recomienda el uso sistemático de las tablas de Framingham.
6. Se identifican como condiciones que requieren tratamiento prioritario de la dislipidemia a: la cardiopatía isquémica, la insuficiencia carotídea, la insuficiencia arterial de miembros inferiores, la diabetes, la intolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, otras dislipidemias primarias (disbetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia familiar, la hipoalfalipoproteinemia familiar) si coexisten con otro factor de riesgo cardiovascular, la dislipidemia por trasplante, por síndrome nefrótico o por antirretrovirales. Individuos con un riesgo superior al 20% a 10 años al momento de su evaluación o al extrapolar su pronóstico a la edad de 60 años también serán considerados como prioritarios para recibir tratamiento. Los casos considerados como de alta prioridad son candidatos para recibir tratamiento farmacológico.
7. Los casos no incluidos en el número previo se consideran como no prioritarios; su tratamiento deberá basarse en modificaciones del estilo de vida.
8. El colesterol-LDL es la meta primaria del tratamiento en la hipercolesterolemia aislada. El colesterol no-HDL es la meta en pacientes con triglicéridos ≥ 200 mg/dL. En la hipertrigliceridemia con colesterol HDL bajo, la normalización de los triglicéridos y del colesterol HDL son la meta de tratamiento. Si coexiste con niveles limitrofes de colesterol no HDL (≥ 160 mg/dL) su corrección también debe ser considerada como un objetivo terapéutico. En la hipoalfalipoproteinemia aislada, el objetivo debe ser normalizar la concentración de colesterol HDL. Sin embargo, ante la dificultad de lograrlo, la reducción del colesterol LDL es la meta a alcanzar en quienes el colesterol HDL no pueda ser corregido.
9. No se recomienda el uso de metas estratificadas para el colesterol LDL. Las metas de tratamiento para cada componente del perfil de lípidos son: colesterol LDL < 100 , colesterol no HDL < 130 , triglicéridos < 150 mg/dL y colesterol HDL > 40 mg/dL.
10. Las estatinas son los fármacos de primera elección en casos con hipercolesterolemia aislada; los fibratos lo son para la hipertrigliceridemia aislada.

ta la medición a sujetos con cardiopatía isquémica o cualquier otra afección vascular relacionada con la aterosclerosis (enfermedad vascular cerebral o periférica). La medición del colesterol-HDL se consideró necesaria en estos casos; en el resto de los individuos se consideró opcional. En contraste, la tercera versión del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATPIII), publicado en 2001, recomendó la medición de un perfil de lípidos (colesterol, triglicéridos y colesterol HDL) al menos cada 5 años en adultos de 20 años o mayores.⁸ Las evaluaciones deben ser más frecuentes en sujetos con múltiples factores de riesgo o casos con niveles limitrofes altos de colesterol (en quienes el promedio de varias mediciones servirá para decidir el tratamiento). La periodicidad de las mediciones se basó en que las concentraciones de colesterol aumentan con la edad y el aumento de peso propio del envejecimiento. El consenso europeo de 1994 propone estrategias similares a las del NCEP, con pequeñas variantes.¹¹ Se recomienda la medición en todos los adultos que vivan en países con prevalencia alta de cardiopatía isquémica, sin embargo, se considera prioritaria su medición en sujetos con cardiopatía isquémica o cualquier enfermedad cardiovascular, en hipertensos, diabéticos, en sujetos con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura o en casos con xantoma, arco corneal o xantelasma. La actualización de este consenso del 2003 no modificó las recomendaciones.¹²

La prevención de la cardiopatía isquémica es una meta prioritaria en nuestro país ya que es una de las principales causas de muerte. Por ello, en este documento se recomienda que la concentración de colesterol, triglicéridos y colesterol HDL sea medida en todo adulto. Estas mediciones deben formar parte de cualquier chequeo médico. De ser los valores normales, la medición debe ser repetida cada 5 años. En instituciones con recursos limitados, el escrutinio debe limitarse a individuos con cardiopatía isquémica o cualquier enfermedad cardiovascular relacionada a la aterosclerosis, hipertensión arterial, diabetes, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica o hiperlipidemia, o casos en que se detecten xantomas, albuminuria, intolerancia a la glucosa u obesidad central.

El valor de los programas de escrutinio en población abierta es dudoso; en caso de implementarse, deberán acompañarse, desde su diseño, de programas de diagnóstico y tratamiento por médicos capacitados en el manejo de las dislipidemias. Además, la dislipidemia más común en México (niveles bajos de colesterol HDL) no puede ser detectada por estos métodos. La precisión de los métodos que miden la concentración de colesterol o triglicéridos en sangre capilar es aceptable para realizar escrutinio, sin embargo no es suficiente para tomar decisiones terapéuticas. Por ello, el NCEP-ATPIII recomienda la toma de un perfil de lípidos en todo caso que tenga un

valor de colesterol > 200 mg/dL; para el resto de los individuos no se considera necesaria ninguna acción complementaria. En México, la prevalencia de niveles bajos de colesterol HDL es mayor a la descrita en otras poblaciones. Por ello, usar un punto de corte alto en la concentración de colesterol total, para decidir una segunda evaluación, resultará en la falla en la detección de individuos con colesterol LDL moderadamente elevado y/o con colesterol HDL bajo, condiciones que son comunes en nuestra población. Por lo anterior, se recomienda reconsiderar los puntos de corte para indicar una segunda evaluación. Se requieren de estudios en población abierta para la selección del punto de corte con la mejor sensibilidad y especificidad.

En niños, la situación es menos clara. El consenso de la Academia Americana de Pediatría de 1998¹³ sugiere que el colesterol debe ser medido en hijos de sujetos con cardiopatía isquémica prematura o si existe una hiperlipidemia en su familia (colesterol mayor de 240 mg/dL). Se considera opcional la evaluación de adolescentes obesos o que fuman o con una dieta rica en grasa. Se recomienda en este documento que el perfil de lípidos debe ser medido antes de la pubertad sólo en presencia de diabetes u otra causa de dislipidemia secundaria, xantomas, pancreatitis, retraso mental o la existencia de una hiperlipidemia primaria o cardiopatía isquémica en la familia. En niños se considera aceptable un colesterol menor de 170 mg/dL, límite entre 170 y 199 y alto por arriba de 200 mg/dL. Los valores correspondientes para el colesterol LDL son 110, 110-129 y 130.

III. METODOLOGÍA PARA LA MEDICIÓN DE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS

Se considera recomendable que todo sujeto adulto conozca su concentración de colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL medidos en una muestra tomada después de un ayuno de 9 a 12 horas. Este documento no recomienda la medición del colesterol y el colesterol HDL en cualquier momento del día como lo propone el NCEP-ATPIII en sujetos con bajo riesgo cardiovascular. El colesterol y el colesterol HDL pueden ser medidos en cualquier momento del día; la concentración del colesterol total y el colesterol-HDL (no así la de sus fracciones) no se modifican significativamente después de los alimentos. Sin embargo, este abordaje resulta en la repetición del muestreo en un alto porcentaje de los casos. Además, no es capaz de detectar a los casos con hipertrigliceridemia, dislipidemia que afecta a casi la mitad de los adultos en México.

La medición no debe ser practicada en personas que en las últimas seis semanas hubiesen sufrido un evento de estrés físico. Esto incluye enfermedades intercurrentes agudas, cirugía o pérdida de peso. En estas condicio-

nes, los niveles encontrados serán menores a las concentraciones que habitualmente tiene la persona. En los pacientes que han sufrido un infarto del miocardio, la medición puede ser practicada en las primeras veinticuatro horas de evolución. En caso de encontrarse niveles anormalmente altos en una muestra tomada en los siguientes días seguramente, la concentración habitual es aún mayor, justificando el inicio del tratamiento sin la necesidad de esperar seis semanas para tomar una muestra realmente representativa. No se recomienda la medición durante el embarazo; ésta es justificable sólo en mujeres con hipertrigliceridemia detectada antes del embarazo (en especial si es de causa primaria o ha tenido episodios agudos de pancreatitis).

Con el fin de disminuir la variabilidad biológica en las mediciones, es recomendable que antes de tomar la muestra, el sujeto de estudio permanezca cinco minutos sentado (para evitar los efectos de la hemoconcentración) y la aplicación del torniquete debe ser menor a un minuto. Las muestras deben ser tomadas en tubos sin anticoagulante; si se mide en plasma se debe emplear EDTA como anticoagulante. Los valores en plasma son 3% menores a los resultados del suero.

El laboratorio al que se envíen las muestras debe ser confiable. Debe de contar con un programa de control de calidad interno y externo. Afortunadamente la mayor parte de los laboratorios cuentan con procedimientos automatizados para la medición de los lípidos séricos. Sin embargo, pocos cuentan con programas de control de calidad externo. Por ello, los valores reportados en una misma muestra pueden ser distintos al medirse en dos diferentes laboratorios. Este documento hace una invitación a todos los laboratorios a incorporarse a algún programa de control de calidad externo. La participación en un programa de control de calidad externo debe estar incluida en el reporte de los resultados. Si no se dispone de un laboratorio con estas características, se recomienda enviar las muestras al mismo sitio, siempre y cuando tenga un control de calidad interno aceptable. Esto puede ser evaluado por el clínico al enviar al laboratorio dos muestras del mismo individuo tomadas en el mismo momento. Con estos datos se obtiene el rango relativo que se deriva de la siguiente fórmula:

Rango relativo: (Concentración mayor- concentración menor)/promedio de las muestras.

Si el resultado es menor a 0.16, el laboratorio es confiable ya que su coeficiente de variación analítico es menor al 3 %.

Con el fin de disminuir la variación biológica y analítica es recomendable utilizar dos determinaciones para definir si el paciente tiene o no una dislipidemia. Sin embar-

go, por su costo, en pocas ocasiones esta recomendación se lleva a la práctica. Esta recomendación es importante en sujetos con concentraciones limítrofes.

IV. EL COLESTEROL (TOTAL Y SUS FRACCIONES) Y LOS TRIGLICÉRIDOS COMO FACTORES DE RIESGO: LAS RAZONES PARA MEDIRLOS Y SU CLASIFICACIÓN

Los límites de normalidad de los lípidos se definen con base al riesgo cardiovascular al que se acompañan, en vez de la distribución de su concentración en la población. Las recomendaciones del ATP-III modificaron los límites de normalidad usando este principio. A continuación se describen los límites de "normalidad" de cada parámetro y la razón para escogerlo:

a. Colesterol HDL: La relación entre mortalidad cardiovascular y el colesterol HDL es una línea continua, sin un punto de inflexión. Por ello, cualquier criterio diagnóstico que se escoja será arbitrario; su selección dependerá del riesgo absoluto al que se asocie en la población en estudio. En el ATP-II se definió como punto de corte a una concentración menor de 35 mg/dL. En la nueva versión se decidió aumentar la sensibilidad del criterio; niveles por debajo de 40 fueron considerados como anormales. Los autores justificaron el cambio debido a que la obesidad y la vida sedentaria (factores de riesgo considerados claves en la prevención) se asocian a niveles entre 35 y 40 mg/dL. Sin embargo, la sustentación del cambio es pobre, sin presentar los datos en que se basaron. Esta definición identifica como afectados al 33% de los hombres y al 20% de las mujeres en Estados Unidos. El consenso decidió utilizar el mismo criterio para hombres y mujeres, pese a que las mujeres tienen concentraciones promedio más altas. Esta decisión busca evitar que mujeres con un riesgo cardiovascular bajo califiquen para recibir tratamiento hipolipemiante. Este abordaje contrasta con la estrategia del Consenso Europeo del 2003 en que se usan puntos de corte distintos para hombres y mujeres (40 y 46 mg/dL respectivamente).

El porcentaje de casos afectados aumenta significativamente al aplicar este criterio en estudios mexicanos representativos de la población. El 48.4% de los adultos entre 20 y 69 años que viven en zonas urbanas tienen un colesterol HDL < 35 mg/dL. Al aplicar el criterio de 40 mg/dL aumenta el porcentaje a 60%. El alto porcentaje de la población considerado como afectado por el nuevo criterio y la pobre sustentación del cambio obliga a meditar sobre su aplicabilidad en nuestra población. Para seleccionar el criterio diagnóstico se requieren datos obtenidos de estudios prospectivos hechos en población mexicana. Es necesario conocer el riesgo absoluto al que se

asocian las distintas concentraciones de colesterol HDL; este riesgo varía entre los grupos étnicos. Sin esta información es arbitrario cualquier criterio que se proponga. Este documento resalta la necesidad de contar con estudios prospectivos hechos en población abierta que permitan identificar las concentraciones óptimas de colesterol HDL en México.

Ante la falta de evidencia local y el creciente esfuerzo para detectar sujetos en riesgo cardiovascular, este documento sugiere que niveles bajos de colesterol HDL sean definidos por debajo de 40 mg/dL. Sin embargo, se recomienda usar el juicio clínico en sujetos que tienen como único factor de riesgo cardiovascular una concentración de colesterol HDL entre 35 y 40 mg/dL o en mujeres que tengan otros factores de riesgo cardiovascular cuyo colesterol HDL se encuentre entre 40 y 46 mg/dL.

De acuerdo al ATP-III, los niveles altos de colesterol HDL (> 60 mg/dL) se consideran como un factor protector. Esta aseveración debe analizarse con juicio clínico ya que se han descrito familias con niveles altos de colesterol HDL y complicaciones vasculares en un alto porcentaje de esos miembros;^{14,15} por el contrario, la protección cardiovascular a la que se asocian los niveles altos de colesterol HDL se demuestra en la menor incidencia de eventos cardiovasculares a la que se asocia su presencia en la hipercolesterolemia familiar.¹⁶ Su presencia elimina un factor aterogénico en la estimación global del riesgo cardiovascular en la estrategia del ATP-III. Esta recomendación se basó en observaciones hechas en estudios epidemiológicos; sin embargo, no existen datos que demuestren que la mortalidad cardiovascular es igual en casos con dos factores de riesgo con la coexistencia de C-HDL alto que lo observado en casos con un factor de riesgo. Este abordaje no ha sido adoptado por otros consensos como el consenso europeo o el propuesto por la Sociedad Internacional de Aterosclerosis. Por ello, ante la falta de evidencias directas y la diversidad en causas de hiperalfalipoproteinemia, este documento no considera válido que niveles altos de colesterol HDL sea un factor protector equivalente a un factor de riesgo cardiovascular.

b. Triglicéridos: Múltiples autores han demostrado que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente, sin embargo, errores conceptuales en el análisis de los datos han generado una gran controversia al respecto. Los mecanismos por los que la hipertrigliceridemia se asocia a la aterosclerosis son múltiples e interrelacionados. La hipertrigliceridemia es un marcador del acúmulo de partículas aterogénicas como los remanentes y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Además, es causa de colesterol HDL bajo, de predominancia entre las LDL de sus subclases pequeñas y densas, de cambios procoagulantes y de menor actividad fibrinolítica. Se asocia

a mayor prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión arterial. Muchos autores han intentado disecar la contribución de la hipertrigliceridemia por medio de modelos multivariados en que se toma en cuenta la participación de varios de los defectos asociados a la hipertrigliceridemia antes mencionados. La correlación entre la hipertrigliceridemia y varios de ellos es muy alta; por ello, se requerirá de varios miles de casos para medir la contribución individual de cada uno de los factores. Como resultado, la independencia de la hipertrigliceridemia no ha alcanzado significado estadístico en estudios con un tamaño insuficiente de la población estudiada.

La complejidad del análisis aumenta por la multiplicidad de causas de la hipertrigliceridemia. El riesgo relativo dependerá del tipo de paciente que se incluya. Si la población está compuesta por pacientes con niveles altos de triglicéridos debidos al acúmulo de IDL, remanentes, y/o VLDL-3 (como sucede en la diabetes o en la hiperlipidemia familiar combinada), la hipertrigliceridemia será identificada como un factor de riesgo independiente. Sin embargo, si se incluyen sujetos jóvenes con consumo elevado de azúcares simples, dietas vegetarianas, alcohol o que utilicen anticonceptivos con estrógenos, (casos en que la anomalía generalmente es debida a las VLDL-1 ó -2, partículas con poco potencial aterogénico), la hipertrigliceridemia no será catalogada como un factor de riesgo.

Un meta-análisis reciente demostró en forma concluyente que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente.¹⁷ En él, se analizaron 17 estudios prospectivos (2,445 eventos cardiovasculares ocurridos entre 46,413 hombres y 439 eventos en 10,864 mujeres de origen caucásico). Utilizando análisis univariado, una mmol/L (89 mg/dL) de triglicéridos por arriba de lo normal tienen un riesgo relativo de 1.32 (IC 95% 1.26-1.39) en el hombre y de 1.76 (IC 95% 1.5-2.07) en la mujer. Al incluir posibles variables confusoras en el análisis multivariado, el riesgo relativo fue atenuado; sin embargo permaneció estadísticamente significativo (en hombres 1.14 IC 95% 1.05-1.28 y en mujeres 1.37 IC 95% 1.13-1.66). Aún al eliminar del análisis los efectos aterogénicos indirectos de la hipertrigliceridemia (sobre las HDL's y LDL's), los triglicéridos permanecen como un factor de riesgo independiente. Tres estudios prospectivos recientes confirmaron estas observaciones; El estudio de Salud en Médicos (Physicians' Health Study), el Proyecto de Cinco Ciudades de Stanford y el Estudio de Quebec demostraron la independencia de los triglicéridos como factor de riesgo. En los tres estudios, los triglicéridos y el tamaño de las LDL's fueron factores de riesgo independientes aún tomando en consideración el colesterol-HDL. Sin embargo, en sólo uno (el Proyecto de Stanford), la significancia de los triglicéridos persistió al tomar en con-

sideración el tamaño de las LDL's en el análisis multivariado. En conclusión, la aterogenicidad de la hipertriglicéridemia puede ser explicada por efectos directos de las partículas ricas en triglicéridos e indirectos (modificando la concentración y composición de otras como las LDL's y las HDL's).

En este documento se sugiere el uso de 150 mg/dL como punto de corte para el diagnóstico de hipertriglicéridemia. Esta recomendación es acorde con el ATP-III, el cual identificó a los triglicéridos como un factor de riesgo independiente. El punto de corte también fue aceptado por el consenso europeo 2003 quien antes reconocía como límite al valor de 180 mg/dL. Las evidencias para seleccionar el nuevo punto de corte (> 150 mg/dL) son:

- La prevalencia del patrón B (causado por el acúmulo de subclases pequeñas y densas) de las lipoproteínas de baja densidad, anormalidad reconocida como un factor de riesgo cardiovascular, aumenta exponencialmente por arriba de este punto de corte. Dislipidemias aterogénicas como la hiperlipidemia familiar combinada o la causada por el síndrome metabólico se asocian a valores de triglicéridos entre 150 y 200 mg/dL; estos casos serían considerados erróneamente como normales con el criterio usado en consensos previos (> 200 mg/dL).
- La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia aumenta exponencialmente por arriba de este punto de corte (Estudio de Quebec).¹⁶
- Este nivel de corte es superior a la percentila 75 de casi cualquier grupo de edad en hombres y mujeres. Además es superior al nivel de la percentila 90 en adultos menores de 30 años. En México, el 17.9% de los adultos mexicanos tienen una concentración de triglicéridos de ayuno entre 150 y 200 mg/dL.

El ATP-III identificó categorías entre las cifras anormales de triglicéridos: límitrofes (150-199 mg/dL), altos (200-499 mg/dL) y muy altos (\geq 500 mg/dL). Los casos con niveles muy altos generalmente tienen una hiperlipidemia primaria y tienen como complicación potencial el sufrir una pancreatitis. El 3.1% de los mexicanos tiene triglicéridos muy altos, porcentaje significativamente mayor a lo observado en caucásicos.

c. Colesterol total y colesterol LDL: La aterogenicidad del colesterol y el colesterol LDL ha sido demostrada en múltiples estudios epidemiológicos, con el empleo de animales transgénicos y en estudios clínicos controlados. Las evidencias han sido resumidas en diversos artículos;^{17,18} su descripción se escapa de los objetivos de este manuscrito.

El ATP-III conservó los puntos de corte usados en su versión previa. El colesterol total se considera deseable si es < 200 mg/dL, límitrofe si es de 200-239 y alto si es \geq 240 mg/dL.

Estos puntos de corte fueron seleccionados de estudios epidemiológicos en que se observó que la relación entre el colesterol y la mortalidad cardiovascular es logarítmica con dos puntos de inflexión (200 y 240 mg/dL). El riesgo aumenta por arriba de 200 mg/dL y rebasa un riesgo relativo de 2 cuando supera los 240 mg/dL. En el consenso europeo se usa un solo punto de corte (190 mg/dL); la diferencia de 10 mg/dL se debe a la facilidad de emplear un número entero en el sistema de unidades internacionales (5 mM/L).

En este documento se recomienda utilizar un solo valor (200 mg/dL) para la definición de la hipercolesterolemia; esta decisión busca facilitar la identificación de los casos en riesgo. El término "hipercolesterolemia límitrofe" deja la falsa impresión de que existe un riesgo cardiovascular bajo; condiciones de alto riesgo cardiovascular como la diabetes o la hiperlipidemia familiar combinada con frecuencia se asocian a valores de colesterol en este rango.

El colesterol LDL se calcula con la fórmula de Friedewald:

$$\text{Colesterol-LDL} = \text{Colesterol total} - (\text{Colesterol HDL} + (\text{Triglicéridos}/5))$$

Los valores incluidos en la fórmula deben ser producto de una muestra de ayuno. De acuerdo al ATP-III, se considera como óptimo si es < 100 mg/dL, cercano al óptimo si se encuentra entre 100 y 129 mg/dL, límitrofe entre 130 y 159 mg/dL, alto entre 160 y 189 mg/dL y muy alto si es mayor de 190 mg/dL. Este documento adopta dicha clasificación.

d. Colesterol no-HDL: La estimación del colesterol LDL tiene serias limitaciones para su uso en poblaciones con una prevalencia alta de hipertriglicéridemia. La fórmula de Friedewald estima el colesterol LDL por substracción; es decir, elimina del colesterol total la concentración de colesterol transportado en otras partículas distintas a las LDL.¹⁹ La división (triglicéridos/5) pretende estimar la cantidad de colesterol transportado en las VLDL. Este concepto es cierto en individuos normales. La precisión de la fórmula es casi perfecta si los triglicéridos son menores de 200 mg/dL. A mayor concentración de triglicéridos, mayor será la cantidad de remanentes acumulada; estas lipoproteínas tienen mayor cantidad de colesterol por partícula que las VLDL. En consecuencia será menor el porcentaje de muestras con un error menor del 10%. Cuando la cifra es mayor de 400 mg/dL, la mayoría de las muestras tienen un error mayor del 10%

por lo que no debe de ser utilizada la fórmula para estos casos. El porcentaje de error también es significativo en casos con diabetes con cifras de triglicéridos entre 200 y 400 mg/dL.²⁰

Por ello, existe una tendencia creciente a emplear otro parámetro que no tenga las limitaciones del colesterol-LDL. El colesterol no-HDL es una respuesta parcial al problema.²¹ Se calcula fácilmente:

Colesterol no-HDL: Colesterol total -Colesterol-HDL

Este parámetro asume que todo el colesterol que no es transportado en las HDL es potencialmente aterogénico, lo cual es cierto en la mayoría de los casos. Excepciones a lo anterior son los individuos con acumulación de quilomicrones en el plasma manifestado por un valor de triglicéridos >1,000 mg/dL; en estos casos, el colesterol no-HDL no debe ser utilizado.

Se clasifica en las mismas categorías a las descritas para el colesterol LDL agregando 30 mg/dL a cada punto de corte. Este valor se seleccionó porque es la cantidad normal de colesterol transportado en las VLDL. Se considera como una meta de tratamiento complementaria al colesterol-LDL en pacientes con hipertrigliceridemia.

Estudios recientes demuestran que el colesterol no-HDL es un mejor predictor de eventos vasculares que el colesterol-LDL en poblaciones formadas por sujetos con diabetes, enfermedad cardiovascular o con hipertrigliceridemia. Su poder es similar al del colesterol LDL en sujetos sin hipertrigliceridemia. Sin embargo, su valor predictivo es menor que el de la apoproteína B.²² No existen datos en población mexicana que comparen el poder predictivo del colesterol no-HDL o de la apoB. Por ello, este consenso hace un exhorto a que se incluya la medición de un perfil de lípidos y de la apoproteína B en cualquier estudio prospectivo que mida mortalidad cardiovascular a realizarse en nuestra población. Los datos permitirán identificar los mejores predictores relacionados al metabolismo de las lipoproteínas y el riesgo asociado a sus concentraciones.

V. EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON DISLIPIDEMIA

Durante muchos años, el estudio del paciente dislipidémico terminaba con la detección. Cada tipo de dislipidemia es un síndrome causado por una variedad de etiologías que se asocian a distintos riesgos cardiovasculares. El riesgo cardiovascular asociado a una hipercolesterolemia por dieta es significativamente menor al causado por una hipercolesterolemia debida a una hipercolesterolemia familiar o una hiperlipidemia familiar combinada. El hacer el diagnóstico diferencial es de particular impor-

tancia en la hipertrigliceridemia debido a que en esta categoría se agrupan etiologías con riesgo cardiovascular alto o ausente. El empleo de los diagnósticos de "hipercolesterolemia" o "hipertrigliceridemia" sin establecer su etiología debe terminar. El médico establece diagnósticos etiológicos al enfrentarse a una anemia o una ictericia. El diagnóstico de dislipidemias debe seguir el mismo proceso.

Desgraciadamente, las versiones más recientes de los consensos norteamericano y europeo tuvieron como finalidad principal la valoración integral del riesgo cardiovascular y la identificación de sujetos que tengan las mayores probabilidades de beneficiarse del tratamiento hipolipemiante. Este nuevo objetivo sustituyó la intención original de ambos documentos: enseñar el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias al médico de primer contacto. El diagnóstico etiológico de la dislipidemia es tratado de manera superficial (en especial en el consenso europeo) dejando sin precisar cómo se establece el diagnóstico de las hiperlipidemias primarias más comunes. En este documento, se busca retomar el objetivo inicial y convertirse en una guía que facilite el diagnóstico diferencial de estas enfermedades. Los consensos permiten que las mejores estrategias disponibles sean difundidas entre el público; la prevalencia de las dislipidemias justifica que todo médico sepa cómo abordarlas. El manejo integral de las dislipidemias debe formar parte del entrenamiento de todo médico de primer contacto. Este documento exhorta a las facultades de medicina a aumentar en sus programas el número de horas dedicadas al estudio de estas patologías.

El fin último del tratamiento hipolipemiante es prevenir un evento cardiovascular, este objetivo lo comparte con el tratamiento de otras patologías como la hipertensión. Por ello, la integración en un consenso de todas las estrategias que permitan reducir la mortalidad cardiovascular es deseable; pero no por ello debe dejarse de lado la difusión del estudio adecuado de las dislipidemias.

a. Evaluación inicial de un paciente con dislipidemia:

La evaluación debe incluir:

- Historia clínica completa:

En ella se debe hacer una búsqueda intencionada de:

- Enfermedades cardiovasculares asociadas a la aterosclerosis
- Historia familiar de muertes cardiovasculares prematuras, pancreatitis, hipertensión arterial, diabetes, obesidad o dislipidemias.
- Otros factores de riesgo cardiovascular. Particular énfasis debe hacerse en el consumo de tabaco, en la hipertensión arterial, la diabetes tipo 2, la intolerancia a la glucosa y el síndrome metabólico.

- Consumo de medicamentos capaces de alterar el perfil de lípidos.
- Alcoholismo
- Causas secundarias de dislipidemias (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, insuficiencia renal, hiperglucemia)
- Evaluación de la dieta y de la actividad física: Existen diversos cuestionarios que permiten tener una estimación del contenido de calorías, azúcares simples, grasas saturadas y colesterol de la dieta. Algunos de ellos han sido validados en México. La estimación de los contenidos de la dieta es inexacta con el empleo de estos métodos, sin embargo, la información que proporciona es suficiente para identificar el consumo excesivo de alguno de los nutrimentos. Este documento recomienda la recolección prospectiva de la información, en vez del registro de lo ocurrido en los días o semanas previas. El médico debe conocer los alimentos que son fuente frecuente de azúcares simples, grasas saturadas y colesterol.

En la exploración física se debe buscar intencionadamente la presencia de:

- Xantomas: Existen tres variedades de xantomas que sugieren el tipo de dislipidemia existente. Los xantomas tendinosos son protuberancias localizadas frecuentemente en el tendón de Aquiles o en el de los extensores de las manos. Su presencia establece el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Su aparición es dependiente de la edad, por lo que en sujetos jóvenes heterocigotos pueden no encontrarse. El primer sitio donde son detectables es el tendón de Aquiles. Frecuentemente se facilita su identificación con la flexión del pie y una palpación cuidadosa. La flexión de los dedos facilita la identificación de los xantomas de los tendones extensores de las manos. Xantomas similares se presentan en la sitosterolemia (distinguido por la ausencia de hipercolesterolemia) o en la xantomatosis cerebrotendinosa.

Los xantomas eruptivos son pápulas pequeñas, de borde eritematoso con centro blanquecino, frecuentemente confluentes que se presentan en los sitios de presión. Su presencia hace diagnóstico de concentraciones de triglicéridos por arriba de 1,000 mg/dL.

Los xantomas tuberosos son nódulos que aparecen en los codos y rodillas. Son de forma irregular, poco móviles, sin embargo, no se encuentran fijos a estructuras profundas. Su presencia sugiere el diagnóstico de disbetalipoproteinemia o de hipercolesterolemia familiar. En raras ocasiones se pueden observar depósitos lipídicos de color amarillento en los pliegues de las manos. A esta alteración se conoce como *Xanthomata estriata palmaris* y

se observa en pacientes con disbetalipoproteinemia o colestasis.

- Soplos carotídeos
- Disminución en la intensidad de los pulsos poplíteos, pedios y tibiales posteriores.
- Anormalidades en el examen de fondo de ojo.
- Presión arterial.
- Índice de masa corporal (Peso/(talla)²): Se considera como óptimo entre 20 y 25 kg/m². Sobrepeso es definido como valores entre 25 y 29.9 kg/m². Obesidad se define por valores iguales o mayores de 30 kg/m². La prevalencia de las dislipidemias aumenta cuando se rebasa un IMC de 25. La frecuencia de estas anormalidades es similar en casos con obesidad y sobrepeso; sin embargo, la severidad de las dislipidemias es mayor en la obesidad. Estos valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) pueden no ser aplicables en grupos étnicos no caucásicos. Por ejemplo, en la región Asia-Pacífico, el sobrepeso se define por un IMC de 23 a 24.9 y la obesidad por valores iguales o mayores de 25. Otros autores latinoamericanos y mexicanos han definido la obesidad con valores iguales o mayores de 27. Se requieren estudios prospectivos en población mexicana que permitan identificar los puntos de corte adecuados para nuestra población.
- Perímetro de la cintura: Su medición es la forma más accesible al clínico de estimar la cantidad de grasa intra-abdominal. De acuerdo a la OMS se considera anormal por arriba de 102 cm en el hombre y de 88 cm en la mujer. Sin embargo, estos puntos son poco sensibles en sujetos no caucásicos. La diferencia es mayor en los hombres que en las mujeres. En población mexicana, un perímetro de cintura mayor de 90 cm se asocia a un aumento de 40% en la probabilidad de tener diabetes tipo 2 o hipertensión arterial.²³ El valor correspondiente en mujeres es cercano a 84 cm. Por ello, la Secretaría de Salud ha propuesto que se disminuya el punto de corte a 90 cm en nuestra población (para ambos sexos). La recomendación es adoptada por nuestro consenso, sin embargo, el punto de corte para las mujeres debe ser reevaluado ya que la modificación representa un aumento de 2 cm a lo propuesto por la OMS. Además, perímetros menores de cintura son esperables que ocurran en las mujeres. Dado que el perímetro de 84 cm en las mujeres es equivalente en probabilidad de encontrar un caso con hipertensión o diabetes que lo observado para un perímetro de 90 en los hombres, este consenso sugiere que se emplee 84 cm como límite superior en las mujeres. Los datos epidemiológicos son acordes con el impacto de la cantidad de grasa visceral descrito en una población de mujeres post-menopáusicas mexicanas.²⁴

Reconocemos que las definiciones se basan en estudios transversales; por ello este documento exhorta la realización de estudios longitudinales que permitan la identificación de los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad para la predicción de desenlaces clínicos relevantes.

- Estudio de la familia: Su realización es especialmente útil cuando se sospechan hiperlipidemias primarias. De hecho, para realizar el diagnóstico de una de las hiperlipidemias primarias más frecuentes (la hiperlipidemia familiar combinada) se requiere el estudio de la familia. Los estudios de la familia además permiten detectar nuevos casos afectados y facilitan la participación de sus miembros en el tratamiento. Al estudiar una familia se debe registrar, en cada persona, los siguientes datos: edad, presencia de complicaciones vasculares, presencia de otros factores de riesgo (ej. diabetes o hipertensión arterial), edad de presentación de la afección vascular y los lípidos séricos. De los miembros de la familia fallecidos es conveniente recabar la edad de fallecimiento, su causa y las enfermedades que tenían.
- Exámenes de laboratorio: Se requieren de pocos estudios auxiliares para descartar la mayoría de las dislipidemias secundarias. Se recomienda la realización de una química sanguínea, fosfatasa alcalina, examen general de orina y TSH. La medición de otros factores de riesgo emergentes son motivo de controversia. Éstos incluyen la lipoproteína (a), la concentración de colesterol en remanentes, la distribución de las subclases de LDL (medido por resonancia magnética nuclear), el fibrinógeno y la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Varias de ellas son costosas y requieren de mayor estandarización. Además, la información que aportan es difícil de traducir en acciones preventivas. Una posible indicación para su medición es la presencia de un evento cardiovascular en un sujeto sin factores de riesgo identificables. El ATP-III (al igual que este documento) no recomienda la medición rutinaria de ninguna de estas pruebas. Tampoco considera útil la detección de aterosclerosis subclínica (mediante la medición del grosor de la capa íntima y media de la carótida, por prueba de esfuerzo o por tomografía helicoidal).

b. Abordaje diagnóstico: El consenso europeo de 1994 propone clasificar a los pacientes en 3 categorías:

1. Hipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dL y triglicéridos < 200 mg/dL. Los clasifica a su vez en leve (200-250 mg/dL), moderada (250-300 mg/dL) y severa (> 300 mg/dL).
2. Hiperlipidemia mixta: colesterol total > 200 mg/dL y triglicéridos > 200 mg/dL.

3. Hipertrigliceridemia: triglicéridos > 200 mg/dL más colesterol total < 200 mg/dL.

Esta clasificación es útil para hacer el diagnóstico diferencial de las dislipidemias. Por ello, el abordaje diagnóstico de los casos individuales lo describiremos basándonos en ella; sin embargo los puntos de corte se han adaptado a lo aceptado en este documento.

VI. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA HIPERCOLESTEROLEMIA

En esta categoría se agrupan los sujetos con colesterol total mayor de 200 mg/dL y triglicéridos menores de 150 mg/dL.

El paso inicial es conocer si es causada por el acúmulo de las lipoproteínas de alta o baja densidad. En caso de tener un colesterol-HDL mayor de 60 mg/dL, las lipoproteínas responsables de la hipercolesterolemia son las de alta densidad. Estas lipoproteínas se encargan del transporte del colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado para su eliminación. Esta anomalía frecuentemente protege contra la aparición de la aterosclerosis. Sin embargo, cuando es debida a defectos en la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), la prevalencia de complicaciones cardiovasculares es mayor que en la población general. Otras causas más frecuentes de colesterol-HDL elevado son el empleo de estrógenos, la realización regular de ejercicio aeróbico en atletas, daño renal incipiente (en niños) y el consumo regular de cantidades pequeñas de alcohol en sujetos delgados sanos. Otras causas raras son anomalías en la región reguladora del gen de la apoproteína AI.

Si la concentración del colesterol LDL es mayor a 130 mg/dL, la hipercolesterolemia es debida a acúmulo de las lipoproteínas de baja densidad, las cuales son las lipoproteínas más aterogénicas. Las causas secundarias de esta anomalía se muestran en el *cuadro II*. La mayoría de ellas pueden ser diagnosticadas con una historia clínica completa y los exámenes de laboratorio antes mencionados.²⁵

El abordaje diagnóstico depende de la severidad de la hipercolesterolemia. En casos con colesterol > 300 mg/dL (o colesterol no-HDL > 220), las etiologías más comunes son: hipercolesterolemia familiar, hipotiroidismo, colestasis y síndrome nefrótico. Es poco frecuente que otras hiperlipidemias primarias causantes de hipercolesterolemia aislada causen concentraciones de colesterol de tal magnitud. Algunos casos con anorexia nervosa han sido descritos con hipercolesterolemia severa. En contraste, concentraciones de colesterol entre 200 y 300 mg/dL generalmente son causadas por el consumo excesivo de grasas saturadas

y/o colesterol, medicamentos, obesidad y otras causas secundarias descritas en el *cuadro II*. La hipercolesterolemia poligénica y la hiperlipidemia familiar combinada son las hiperlipidemias primarias más frecuentes en este grupo.

Las causas primarias de hipercolesterolemia se describen a continuación.

a. Hipercolesterolemia familiar: La hipercolesterolemia familiar (HF) es la dislipidemia que se asocia a un mayor riesgo de aterosclerosis.²⁶ En la mayoría de los casos, su patrón de herencia es autosómica dominante, sin embargo, existe una forma autosómica recesiva. La prevalencia de HF es variable en distintas poblaciones. En la mayoría de los grupos étnicos, es de 1/500 habitantes para los heterocigotos y para los homocigotos 1/1,000,000. En nuestro país no existen datos epidemiológicos al respecto, sin embargo datos derivados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas sugieren que perfiles de lípidos compatibles con este padecimiento se observan en menos del 1% de la población adulta urbana. Además, en sobrevivientes de infarto del miocardio mexicanos, la HF está presente en el 5% de los casos. En algunos grupos étnicos como los franco-canadienses de Quebec la prevalencia es mayor (1:270); en ellos, la prevalencia es debida a un efecto "fundador", es decir los europeos que colonizaron estas regiones tenían la enfermedad y la transmitieron a las siguientes generaciones. Fenómenos similares han sido descritos en Sudáfrica y en libaneses. La prevalencia más

alta se presenta en los judíos ashkenazi (1:67 para los heterocigotos).

Existen dos formas clínicas de presentación: la heterocigota y la homocigota. La forma heterocigota es la más común. Se caracteriza por tener niveles de colesterol total entre 300-400 mg/dL; la hipercolesterolemia puede ser detectable desde el nacimiento. El arco corneal y los xantomas tendinosos son característicos de esta patología. La aparición de los xantomas es dependiente de la edad, por lo que no es extraño que sujetos jóvenes no los presenten. El sitio de presentación inicial es el talón de Aquiles. Otros sitios frecuentes son los tendones de las manos y de los codos. Cuarenta por ciento de los casos pueden tener cuadros de tendinitis o poliartritis localizadas predominantemente en tobillos, rodillas, muñecas e interfalángicas proximales. Los cuadros se presentan cuando los niveles de colesterol son muy altos y ceden de manera espontánea. Los anti-inflamatorios son poco eficaces en estos casos. Pese a lo anterior, la mayoría de los casos se mantienen asintomáticos hasta la aparición del primer evento vascular. Su detección generalmente se realiza al encontrar un colesterol total por arriba de 300 mg/dL. Los triglicéridos en heterocigotos se encuentran discretamente elevados; en un tercio de ellos existe elevación de triglicéridos por acumulo de remanentes o IDL. El estudio familiar es necesario en todos los casos.

La forma homocigota se acompaña de niveles de colesterol por arriba de 500 mg/dL (600 a 1,200 mg/dL); es extremadamente rara y se manifiesta por arco corneal,

Cuadro II. Diagnóstico diferencial de las dislipidemias.

Hipercolesterolemia

Causas secundarias: Diabetes mellitus tipo 1 en descontrol metabólico, síndrome de resistencia a la insulina, diuréticos, retinoides, corticoesteroides, ciclosporina, esteroides anabólicos, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, anorexia nervosa, consumo alto de grasas saturadas y/o colesterol.
Causas primarias: Hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia poligénica.

Hipertrigliceridemia

Causas secundarias: Diabetes mellitus en descontrol metabólico, cetoacidosis diabética, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, alcoholismo, diuréticos, betabloqueadores, corticoesteroides, esteroides anabólicos, inhibidores de proteasa (ej. ritonavir), estrógenos (por vía oral), alimentación parenteral, insuficiencia renal, hemodiálisis, diálisis peritoneal, consumo alto de azúcares simples, dietas vegetarianas, embarazo, bulimia, glucogenosis, autoinmunidad, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, antirretrovirales.

Causas primarias: Hiperlipidemia familiar combinada, hipertrigliceridemia familiar, disbetalipoproteinemia, deficiencia familiar de lipasa lipoproteica o de apo CII.

Hiperlipidemias mixtas:

Causas secundarias: Diabetes mellitus en descontrol metabólico, obesidad, síndrome de resistencia a la insulina, diuréticos, betabloqueadores, corticoesteroides, esteroides anabólicos, alimentación parenteral, insuficiencia renal con albuminuria, hemodiálisis, diálisis peritoneal, consumo alto de azúcares simples y grasas saturadas, embarazo, glucogenosis.

Causas primarias: Hiperlipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia

Hipoalfalipoproteinemia:

Causas secundarias: Cualquier etiología de hipertrigliceridemia secundaria, tabaquismo, obesidad, ejercicio anaeróbico, andrógenos, progestágenos, probucol, glucocorticoides, diuréticos, eventos de estrés agudo, infecciones, desnutrición, hepatopatías.

Causas primarias: Cualquier causa de hipertrigliceridemia primaria, hipoalfalipoproteinemia familiar, deficiencia de apo AI, deficiencia de LCAT, enfermedad de Tangier.

xantomas tendinosos, xantomas tuberosos y se asocia a cardiopatía isquémica en la primera década de la vida.

Su principal complicación es la cardiopatía isquémica prematura. La presencia de síntomas coronarios se observa en los hombres en 45% a los 50 años, 75% a los 60 años y en más del 80% a los 70 años. Los porcentajes correspondientes en las mujeres son 20, 45 y 75%. El riesgo relativo de muerte cardiovascular es 125 (IC 95% 15.1 - 451) en mujeres de 20 a 39 años comparada con adultos de la misma nacionalidad. El riesgo relativo global en adultos es de 10.12 en hombres y de 5.36 en mujeres²⁷

El diagnóstico se sospecha por la presencia de valores de colesterol por arriba de los límites citados y se confirma con la presencia de xantomas tendinosos. El diagnóstico es fácil de establecer en la mayoría de los casos índice. Sin embargo, es difícil calificar como afectado o sano a familiares del probando, en especial si son jóvenes con concentraciones entre 200 y 300 mg/dL sin xantomas tendinosos.

La enfermedad se debe al acúmulo en el plasma de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los defectos que lo originan son anomalías en el receptor LDL, en la apoproteína B o en las proteínas que regulan el tránsito del receptor LDL a la superficie celular. Más de 800 mutaciones han sido descritas en el receptor LDL (cromosoma 19p) y tres en el gen de la apoproteína B. Además, mutaciones en otros dos genes, PCK y ARH, se han asociado a formas dominantes y recesivas respectivamente.

La severidad de la enfermedad es modulada por el tipo de mutación. En general, las mutaciones que eliminan la producción del receptor LDL se asocian a un cuadro clínico de mayor severidad que las mutaciones que cambian el sentido de la transcripción del receptor y resultan en formas truncadas o anormales de la proteína que conservan cierta funcionalidad. La respuesta al tratamiento también es menor en el primer grupo.

Los casos debidos a mutaciones en la apoproteína B tienen concentraciones de colesterol discretamente menores que los causados por defectos en el receptor LDL. La diferencia es atribuible a que un porcentaje de las LDL contienen en su superficie a la apoproteína E, la cual puede servir como ligando para que las partículas sean depuradas por el receptor LDL. Sin embargo, dichas diferencias no son lo suficientemente grandes para distinguir clínicamente las dos causas conocidas de hipercolesterolemia. La diferencia principal entre las mutaciones causantes de hipercolesterolemia familiar se encuentra en los sujetos homocigotos.²⁸ En los homocigotos con defectos en la apoproteína B se observan concentraciones de colesterol similar a la de los heterocigotos y el tratamiento con estatinas es capaz de normalizar las concentraciones de colesterol en estos casos.

Existen técnicas de biología molecular que permiten detectar la presencia de la mayoría de las anomalías

del receptor LDL con cierta facilidad. Además, un ensayo similar permite detectar la mutación en la posición 3500 de la apoproteína B.²⁹ Sin embargo, la búsqueda de la mutación responsable por técnicas de biología molecular tiene una eficacia limitada y se restringe a centros de investigación. Por el gran número de mutaciones existentes es poco práctico buscarlas en los casos individuales. En México se desconoce la epidemiología molecular de la enfermedad. Una excepción a esta regla son las poblaciones de Quebec y Sudáfrica, donde son sólo 5 las mutaciones responsables de la mayoría de los casos. La identificación de la mutación causal es de utilidad para clasificar a los familiares de un caso, en quienes con frecuencia es difícil saber con base en el perfil de lípidos si el sujeto heredó o no la hipercolesterolemia; sin embargo, estos procedimientos se emplean sólo en poblaciones en que la HF es causada por unas cuantas mutaciones.

El tratamiento de la HF ha sufrido cambios radicales en la última década. La pobre respuesta a la dieta y a las medidas no farmacológicas es una constante en esta patología. La introducción de hipolipemiantes potentes, como las estatinas, se ha asociado a una reducción significativa de la mortalidad total. Es frecuente que se requieran dosis altas de estos fármacos para alcanzar las metas de tratamiento. El tratamiento de las formas homocigotas requiere de métodos de aféresis o de trasplante hepático.

b. Hipercolesterolemia poligénica: En esta alteración, las elevaciones del colesterol LDL son modestas (menos de 190 mg/dL) y no tienen xantomas. El defecto genético causal se desconoce. El diagnóstico se establece cuando el sujeto y otros familiares de primer grado tienen colesterol-LDL por debajo de 190 mg/dL en ausencia de xantomas. Este tipo de anomalía también se asocia a cardiopatía isquémica. La penetrancia de la enfermedad es baja.

c. Hiperlipidemia familiar combinada: La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) es la forma más común de las dislipidemias de origen genético, con una prevalencia de 0.5% a 2% en la población general y de 14% entre los sujetos con enfermedad cardiovascular prematura.³⁰ La prevalencia en estudios de población es de 5.7% en población general y de 9.9% en casos con cardiopatía isquémica. La HLFC participa en la patogénesis de cerca del 30-50% de los casos con cardiopatía isquémica en que existe agregación familiar. Su aterogenicidad ha sido demostrada por dos estudios prospectivos recientes. Su mortalidad cardiovascular promedio a 10 años es de 18% (riesgo relativo 1.7 (IC 95% 1.1-2.7%, $p = 0.02$)).³⁰ Debido a los criterios diagnósticos vigentes, no se conoce con certeza su prevalencia en población mexicana. Sin embargo, su prevalencia debe ser alta ya que sus manifestaciones más frecuentes

(hiperlipidemia mixta e hipertrigliceridemia) se presentan en un alto porcentaje de los adultos que viven en zonas urbanas (12.6% y 24.3% respectivamente).³¹

Su descripción fue realizada en 1973 por tres grupos independientes. Fue reportada como la hiperlipidemia más común en los sobrevivientes de un infarto agudo del miocardio. Observaron que múltiples miembros de las familias tenían elevaciones moderadas de colesterol y/o triglicéridos y que el patrón de herencia era similar a autosómico dominante.

En 1987 se definieron los criterios para su diagnóstico, sin embargo, éstos son aún motivo de controversia. Fue inicialmente caracterizada por tres fenotipos lipídicos: hipercolesterolemia (fenotipo II), hipertrigliceridemia (fenotipo IV) o ambas (fenotipo II b). Se requiere la presencia de al menos un familiar con concentraciones altas de colesterol, otro con niveles anormales de triglicéridos y otro con ambos defectos. Por ello, para establecer el diagnóstico con certidumbre se requiere el estudio de cuantos miembros de la familia sean posibles. La ausencia de xantomas es un requisito indispensable para considerar un caso como afectado.

Otras características de la enfermedad permiten sospechar su presencia. Las concentraciones de la apoproteína B generalmente se encuentran por arriba de la percentila 90 del grupo étnico correspondiente. En México este punto de corte corresponde a 108 mg/dL en hombres y 99 mg/dL en mujeres. La elevación de colesterol-LDL y/o de los triglicéridos es moderada (pocas veces arriba de 300 mg/dL), sin embargo al combinarse con otras causas de dislipidemia pueden observarse niveles extremadamente altos de colesterol y/o triglicéridos. Mediante estudios limitados a centros de investigación es posible demostrar en un alto porcentaje de los casos el predominio de las subclases pequeñas y densas entre las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Esta característica es una de las explicaciones de la mayor aterogenicidad de la HLFC, ya que las subclases pequeñas y densas de las LDL's son un factor de riesgo independiente para sufrir eventos cardiovasculares.

La HLFC se caracteriza por tener fluctuaciones espontáneas en las concentraciones de colesterol y triglicéridos. Por ello, se puede encontrar alternancia entre hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, una dislipidemia mixta o incluso normalización de la concentración de los lípidos séricos en el mismo individuo sin que exista ningún cambio en sus condiciones clínicas. La causa de estas fluctuaciones se desconoce. Sin embargo, la normalización espontánea del perfil de lípidos no significa la desaparición del riesgo cardiovascular. En más de la mitad de los casos es posible demostrar la existencia de resistencia a la insulina y su frecuencia es mayor en pacientes diabéticos. El 64.7% de los casos coexiste con el

síndrome metabólico (diagnosticado por los criterios del ATP-III). En niños de familias afectadas es difícil catalogar con certeza los casos anormales. Sus concentraciones de lípidos séricos son significativamente mayores que la observada en niños de familias sin HLFC, sin embargo, la diferencia no permite identificar los afectados al analizar caso por caso.

Los criterios diagnósticos de la enfermedad aún son motivo de controversia, a pesar de haber sido descritos hace más de 20 años. La ausencia de un marcador genético ha sido sustituida por múltiples variantes de los criterios diagnósticos originales. Algunos autores han basado el diagnóstico en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y de colesterol HDL; otros han incluido los niveles de la apolipoproteína B debido a la importancia de esta proteína en la patogénesis de la HLFC. Aún más, diferentes puntos de corte han sido empleados para considerar como anormales las concentraciones de los lípidos séricos. Por lo tanto, es crítico definir los puntos de corte adecuados para la categorización de los casos. La definición más frecuentemente utilizada es un valor de colesterol o triglicéridos mayor de la percentila 90 en el probando y al menos dos familiares. Estudios recientes resaltan la necesidad de incluir a la apolipoproteína B en los criterios diagnósticos. Los estudios que han utilizado a la apolipoproteína B en el diagnóstico incluyeron grupos de casos afectados con menor dispersión en los lípidos séricos que aquellos que sólo basaron el diagnóstico en la concentración de colesterol y de triglicéridos.³¹ Por ello, un consenso reciente modificó la definición incluyendo exclusivamente a hipertrigliceridemia y valores altos de apolipoproteína B (> 120 mg/dL). Esta definición difiere del perfil clínico inicialmente propuesto para la HLFC: los casos con hipercolesterolemia son considerados como normales con esta definición. Este documento recomienda el uso de los criterios originales: la demostración de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y de una hiperlipidemia mixta en 3 miembros distintos de una familia. Concentraciones altas de la apoB (por arriba de la percentila 90: 108 mg/dL en hombres y 99 mg/dL en mujeres) pueden ser utilizadas como prueba confirmatoria. Sin embargo, es difícil coleccionar todos los elementos para establecer con certeza el diagnóstico. El diagnóstico puede ser considerable como probable en casos con las características arriba descritas, pese a que no se cuente con los datos de 3 o más familiares afectados.

La etiología de la enfermedad se desconoce. Factores genéticos y ambientales parecen intervenir en su fisiopatología. Diversos grupos han buscado los genes causantes de la enfermedad sin éxito. Existe evidencia de la participación de varios loci en distintas familias y poblaciones. Los genes candidatos más estudiados son el complejo de apoproteínas AI/CIII/AIV localizados en el cromosoma 11 y

existe ligamiento con la región 1q 21- 23. La hiperlipidemia se debe en la mayoría de los casos a un aumento en la producción hepática de lipoproteínas. Sin embargo, la HLFC es un síndrome, en el que se incluye también a la hiperapobetalipoproteinemia y a casos con tasa normal de la producción hepática de la apoproteína B.

Finalmente, su tratamiento generalmente requiere del empleo de uno o más fármacos hipolipemiantes. La respuesta observada frecuentemente es menor a la descrita en otras formas de dislipidemia.

En la *figura 1* se describe un diagrama de flujo que resume el diagnóstico diferencial de la hipercolesterolemia aislada.

VII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA

En esta categoría se incluyen casos con triglicéridos mayores de 150 mg/dL y colesterol total < 200 mg/dL. En elevaciones extremas de triglicéridos (> 1,000 mg/dL), la concentración de colesterol puede rebasar esta cifra, sin embargo, representa la quinta parte de la concentración de los triglicéridos. Esta relación se explica por el acúmulo en el plasma de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales tienen por cada molécula de colesterol que transportan, cinco moléculas de triglicéridos.

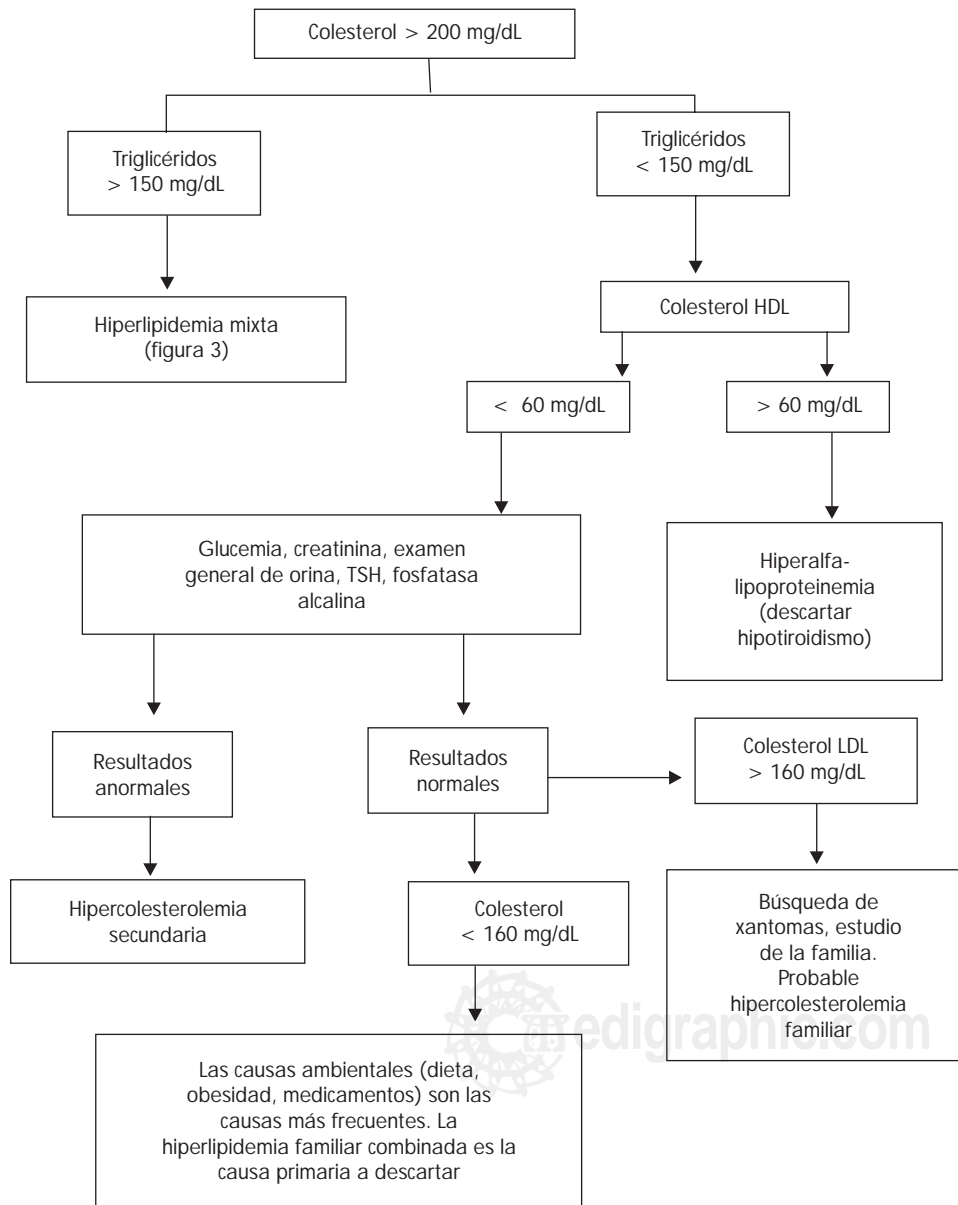


Figura 1. Diagnóstico diferencial de la hipercolesterolemia.

Cuando la concentración es menor de 300 mg/dL, la mayoría de los casos pueden ser explicados por algunas de las causas secundarias descritas en el *cuadro II*. De ellas las más frecuentes son la obesidad, el consumo alto de azúcares simples (> 60% de las calorías), el tabaquismo, la ingesta de alcohol y el síndrome metabólico. En pacientes con diabetes, el descontrol glucémico no causa una elevación de triglicéridos por arriba de 300 mg/dL; una concentración mayor a esta cifra debe sugerir la coexistencia de una hiperlipidemia primaria (hiperlipidemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia o hipertrigliceridemia familiar). La hiperlipidemia más frecuente en casos con triglicéridos entre 150 y 300 mg/dL es la hiperlipidemia familiar combinada. En este grupo coexisten etiologías con (ej. la hiperlipidemia familiar combinada o la diabetes) y sin riesgo cardiovascular (ej. el consumo de alcohol, azúcares simples o el empleo de medicamentos). La identificación de la etiología es una conducta obligada en este grupo.

Cuando la concentración de triglicéridos es mayor de 300 mg/dL, la mayoría de los casos son debidos a hiperlipidemias primarias o a la coexistencia de una causa primaria y de otra secundaria. Sólo la insuficiencia renal y/o el tratamiento dialítico y la cetoacidosis diabética son causas secundarias relativamente frecuentes en esta categoría.

Cuando los triglicéridos están por arriba de 500 mg/dL, el riesgo de pancreatitis aparece. La mayoría de los casos tienen una hiperlipidemia primaria en combinación con una causa adquirida. Algunas etiologías primarias como la deficiencia de lipasa lipoproteica o de la apoproteína CII son por sí mismas causa de una elevación extrema de triglicéridos; sin embargo, su prevalencia es muy baja. Hipertrigliceridemias extremas pueden causar múltiples síntomas inespecíficos: disnea, tinnitus, mareo, ataque al estado general, dolor abdominal, parestesias, esteatosis hepática. Cuando la cifra es mayor de 1,000 mg/dL, pueden aparecer xantomas eruptivos, localizados generalmente en sitios de apoyo (ej. codos, espalda, glúteos), hepatoesplenomegalia, adenomegalias o lipoemia retinalis (por arriba de 4,000 mg/dL). Puede haber interferencia con la medición de múltiples parámetros sanguíneos (dilución por el aspecto del suero). Valores mayores de 1,000 mg/dL son causa de pancreatitis; el riesgo es mayor en casos con cuadros previos de pancreatitis o en que existe hepatomegalia dolorosa.

Las causas primarias de hipertrigliceridemia más frecuentes son:

a. Hiperlipidemia familiar combinada: Ver inciso VIc.

b. Hipertrigliceridemia familiar: Dislipidemia primaria caracterizada por concentraciones de triglicéridos mayores de 200 mg/dL y con colesterol-LDL normal o bajo. La relación colesterol/triglicéridos generalmente es 1:5

cuando la concentración de triglicéridos es cercana a 1,000 mg/dL, los niveles de colesterol-HDL están disminuidos. Se caracteriza por tener niveles normales de la apoproteína B. Es una causa frecuente en México de pancreatitis y xantomas eruptivos. Coexiste con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2. El grado de hipertrigliceridemia aumenta cuando se asocia a obesidad, diabetes, alcoholismo o al uso de glucocorticoides.

Se desconoce la causa de la hipertrigliceridemia familiar. Existe una menor absorción de las sales biliares en el intestino; la expresión del transportador SLC10A2 está disminuida, sin embargo no existe ligamiento de la enfermedad con el gen.

La descripción original de la enfermedad incluía un bajo riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Esta conclusión se basó en estudios retrolectivos, La publicación reciente del seguimiento a 20 años de las familias descritas originalmente difiere de la conclusión anterior.³² La mortalidad cardiovascular asociada a la hipertrigliceridemia familiar es similar a la de la hiperlipidemia familiar combinada. La coexistencia del síndrome metabólico es una posible explicación para el riesgo cardiovascular aumentado. Se requieren estudios prospectivos adicionales que evalúen el riesgo cardiovascular atribuible a la hipertrigliceridemia familiar. En este documento, se recomienda la búsqueda intencionada del síndrome metabólico en todo paciente con hipertrigliceridemia familiar; de estar presente, la dislipidemia está asociada a riesgo cardiovascular en potencia.

El diagnóstico se establece cuando el sujeto y uno más de sus familiares tienen este patrón. La detección de familiares con hipercolesterolemia o una hiperlipidemia mixta debe poner en duda el diagnóstico.

c. Deficiencia familiar de lipasa lipoproteica o de apoproteína CII: Estas alteraciones se manifiestan desde la infancia y son consecuencia de una falta total de la actividad de lipasa lipoproteica o de su cofactor, la apo CII. No se asocian a cardiopatía isquémica, sin embargo los cuadros de pancreatitis son su complicación principal. Son extremadamente raras. La deficiencia parcial de la lipasa lipoproteica se observa en el 5% de la población y se manifiesta por hipertrigliceridemia moderada. Sin embargo, cuando coexiste otra causa secundaria de hipertrigliceridemia, la concentración de triglicéridos puede ser mayor de 300 mg/dL. En la *figura 2* se describe un diagrama de flujo que resume el diagnóstico diferencial de la hipertrigliceridemia.

VIII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA HIPERLIPIDEMIA MIXTA

En esta categoría se incluyen los casos con concentraciones anormales de colesterol y triglicéridos (por arriba de 200 mg/dL y 150 mg/dL respectivamente). Las causas se

muestran en el *cuadro II*. La hiperlipidemia mixta tiene una de las tasas de eventos coronarios más altas; sólo menor a la de los casos con las dislipidemias extremas (hipercolesterolemia familiar). Los mecanismos por los que se explica el mayor riesgo cardiovascular son múltiples.³³ Éstos incluyen el acúmulo en el plasma de uno o más tipos de lipoproteínas que tienen la capacidad de depositarse en la pared arterial, cambios protrombóticos y disminución de la actividad fibrinolítica. Es una dislipidemia muy frecuente en los adultos mexicanos que viven en zonas urbanas.³⁴ La prevalencia observada en México es aún mayor que la descrita en otros estudios de población hechos en sujetos caucásicos (estudio PROCAM).^{34,35} Es más frecuente en los hombres y su prevalencia aumenta con la edad. La prevalencia de esta dislipidemia es casi cuatro veces más alta en los hombres jóvenes (< 30 años) que en las mujeres de la misma edad. La hiperlipidemia mixta se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular. Comparados con el resto de la población, los individuos afectados tienen un riesgo relativo de 5.3 (IC 95% 3.6-7.9) para diabetes y de 3.1 (IC

95% 2.3-4.1) para hipertensión arterial. Estos riesgos son independientes de la edad, índice de masa corporal y género. Además, los pacientes con hiperlipidemias mixtas tienen colesterol HDL menor y colesterol no-HDL mayor que el resto de los sujetos. Un alto porcentaje de ellos tiene sobrepeso u obesidad. La búsqueda intencionada de los factores de riesgo cardiovascular debe ser una práctica rutinaria en la evaluación de los pacientes con hiperlipidemias mixtas. Las causas más frecuentes de dislipidemia mixta son la hiperlipidemia familiar combinada, la disbetalipoproteinemia y algunos tipos secundarios como los causados por la diabetes y la obesidad.

Las causas primarias más frecuentes en este grupo son:

a. Disbetalipoproteinemia: Se caracteriza por el acúmulo de remanentes en el plasma debido a defectos en su unión a los receptores encargados de su catabolismo.³⁶ Un alto porcentaje de su eliminación plasmática es mediada por la interacción de una de sus apoproteínas, la apoproteína E, con el receptor de remanentes o con el receptor LDL. La disbetalipoproteinemia es debi-

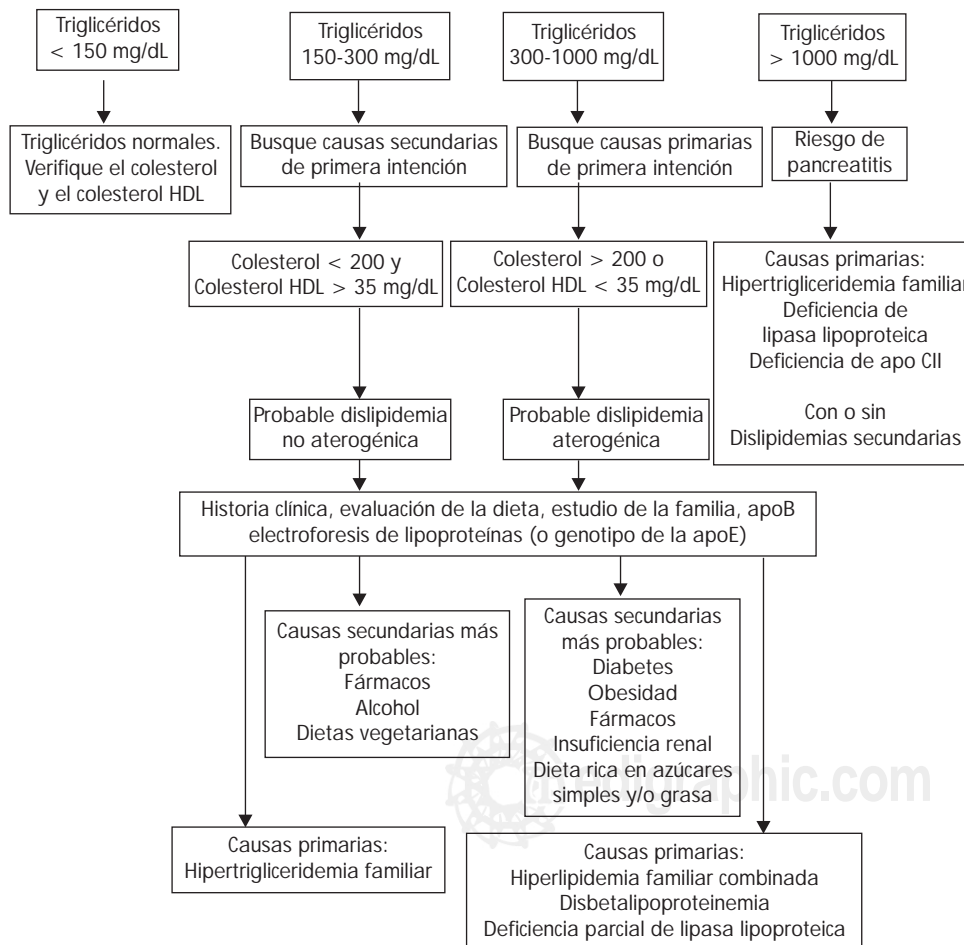


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la hipertrigliceridemia.

da, en la mayoría de los casos, a la presencia de una isoforma de la apoproteína E (apoE2) que tiene una pobre afinidad por estos receptores. Para que la enfermedad se exprese clínicamente debe coexistir otra causa de dislipidemia que disminuya el número o la función del receptor LDL debido a que los remanentes también pueden ser eliminados de la circulación por la unión de su apoproteína B con dicho receptor. Entre las causas precipitantes más frecuentes se encuentran la obesidad, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo y el empleo de algunos fármacos como los betabloqueadores y los diuréticos. En ausencia de una causa precipitante, el defecto de la afinidad de los remanentes se compensa

aumentando el número de receptores LDL. Como resultado, estos individuos tienen concentraciones más bajas de colesterol total y LDL que el resto de la población. La prevalencia de la isoforma E2 es baja en la población mexicana (alrededor de 3% son heterocigotos y menos del 1% son homocigotos), lo cual explica la poca frecuencia con que se observa esta entidad en nuestro país.³⁷ Su frecuencia es mayor en los pacientes con diabetes tipo 2 o en el síndrome de resistencia a la insulina. En casos de larga evolución pueden tener xantomas tuberosos o *Xanthomata estriata plamaris*. En casos excepcionales puede ser debida a ausencia de la apoproteína E (por defectos en la estructura de su gen)

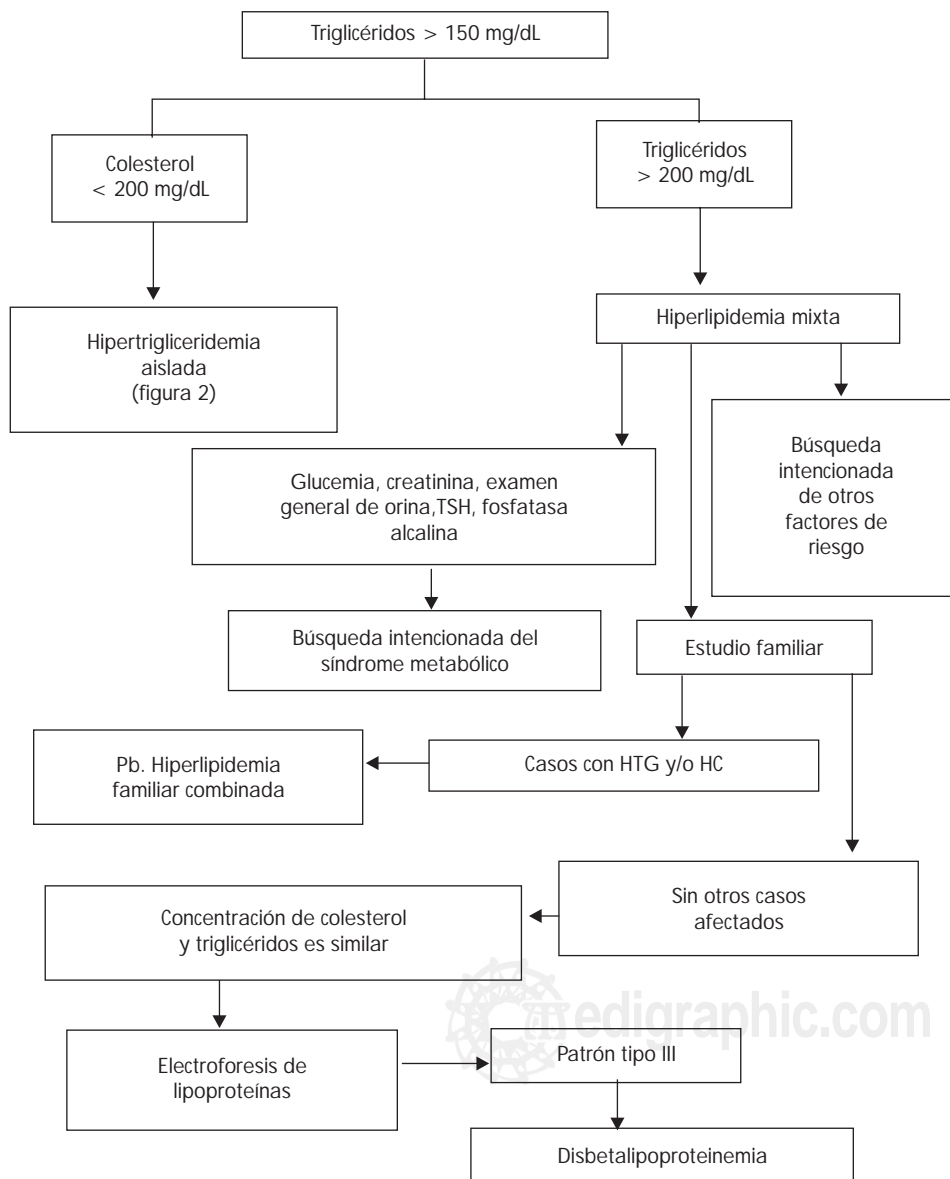


Figura 3. Diagnóstico diferencial de la hiperlipidemia mixta.

o ausencia de la lipasa hepática. La paraproteinemia puede dar un cuadro clínico similar.

Se debe sospechar su diagnóstico en casos con elevaciones simultáneas de colesterol y triglicéridos en el rango de 300 mg/dL. El diagnóstico se confirma al encontrar, en la electroforesis de lipoproteínas, un patrón tipo III o, si se cuenta con métodos de ultracentrifugación, una relación colesterol-VLDL/triglicéridos > 0.3. El diagnóstico se confirma al encontrar el genotipo e2/e2; su detección se realiza por medio de PCR. La afección vascular de la disbetalipoproteinemia es distinta a la descrita en otras dislipidemias. El daño se observa preferentemente en arterias periféricas (aorta, femorales,

carótidas) y con menor frecuencia afecta las arterias coronarias. Su respuesta al tratamiento es mayor a lo observado en otras causas de dislipidemias. El empleo de un fibrato o una estatina y/o la eliminación de la causa precipitante frecuentemente normaliza los lípidos séricos sin importar la magnitud de la dislipidemia al diagnóstico.

b. Hiperlipidemia familiar combinada: Ver inciso VIc

c. Deficiencia parcial de lipasa lipoproteica: Ver inciso VIc. En la *figura 3* se describe un diagrama de flujo que resume el diagnóstico diferencial de la hiperlipidemia mixta.

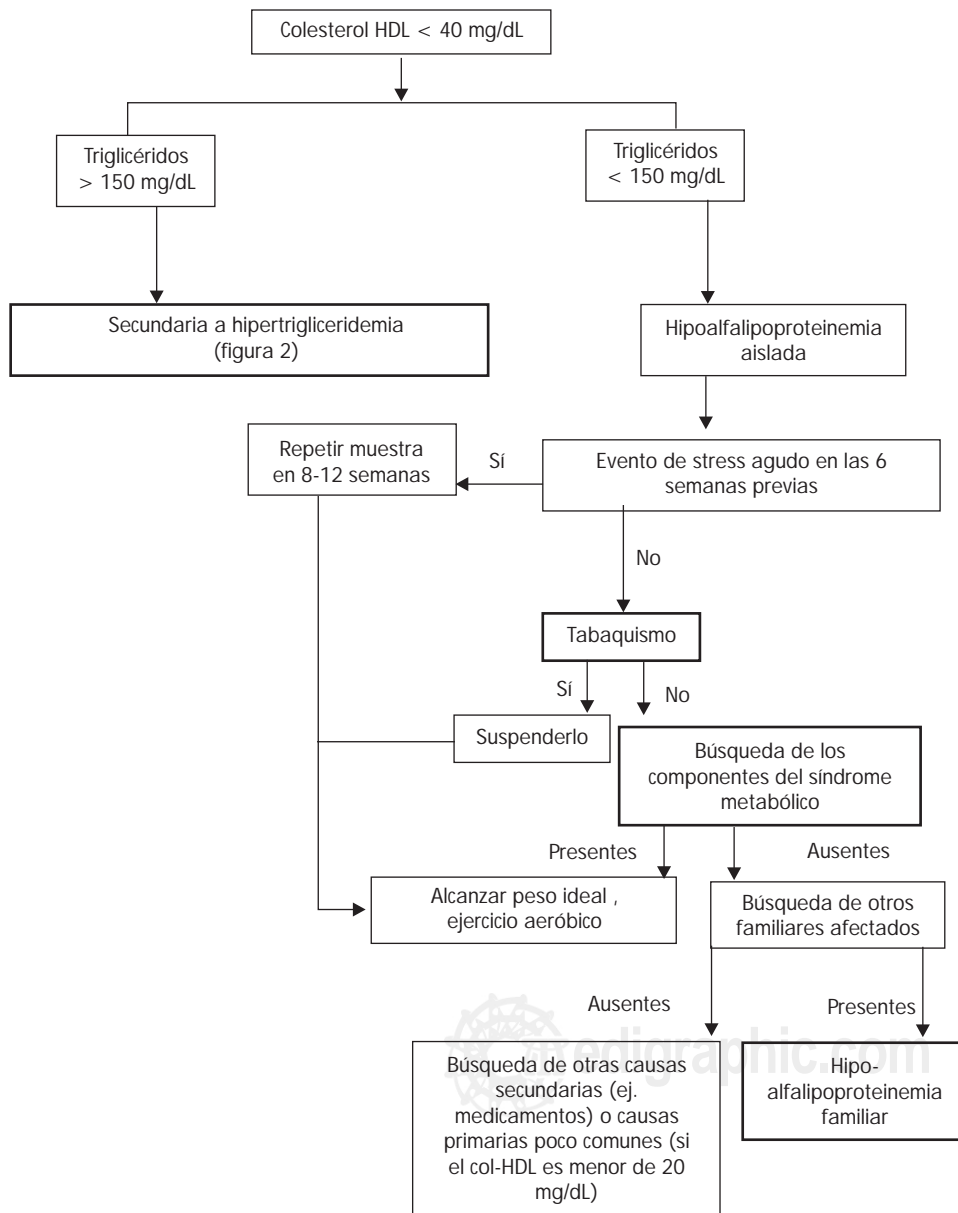


Figura 4. Diagnóstico diferencial de la hipoalfalipoproteinemia.

IX. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA HIPOALFALIPOPROTEINEMIA

En esta categoría se incluyen los casos con colesterol-HDL < 40 mg/dL. Es la dislipidemia más frecuente en México. Es más común en hombres (58.8 vs 40.8%). Su prevalencia decrece después de los 60 años de edad. En su evaluación el primer paso es conocer la concentración de triglicéridos. En los sujetos con triglicéridos altos, al corregir la hipertrigliceridemia se normalizan las concentraciones de colesterol-HDL, por lo que su evaluación es igual que lo descrito en los apartados VII y VIII. Los casos con colesterol-HDL bajo y triglicéridos normales son debidos en la mayoría de los casos a etiologías secundarias. Las más frecuentes son el tabaquismo, el síndrome metabólico, la obesidad, el ejercicio anaeróbico, algunos medicamentos (andrógenos, progestágenos, probucol, corticoides, betabloqueadores y diuréticos), los eventos de estrés agudo, las infecciones, la desnutrición, neoplasias malignas diseminadas y las hepatopatías. De ellas, el consumo de tabaco y el síndrome metabólico son los más frecuentes. Las causas primarias son menos frecuentes. De ellas la más importante es la hipoalfalipoproteinemia familiar. Otras causas como la deficiencia de la lecitina colesterol acyl transferasa (LCAT) y la enfermedad de Tangier son extremadamente raras; los detalles de estas patologías han sido descritos en otras publicaciones. Su presencia debe ser sospechada por niveles muy bajos de colesterol HDL (generalmente menores de 25 mg/dL), por la coexistencia de cambios en la forma de los eritrocitos (deficiencia de LCAT), xantomas planos o depósitos anaranjados en las amígdalas (enfermedad de Tangier). La hipoalfalipoproteinemia familiar es una enfermedad autosómica dominante, se caracteriza por niveles de colesterol-HDL menores al 50% de lo normal, con niveles normales de c-LDL y c-VLDL. Se debe a la deficiencia parcial del transportador ABC-A1, proteína que juega un papel crítico en la síntesis de las HDL. Se asocia a un aumento en la cardiopatía isquémica. En la *figura 4* se describe el diagnóstico diferencial de la hipoalfalipoproteinemia en forma de un diagrama de flujo.

X. MÉTODOS DE LABORATORIO AUXILIARES POTENCIALMENTE ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Se prevé que la medición de la concentración de la apoproteína B sea una práctica de rutina en los años por venir. Métodos que cuenten con materiales de referencia hacen posible que se pueda tener resultados comparables entre distintos centros y en consecuencia, poder tener límites de normalidad, Este avance ha sido alcanzado en la última década y es de fácil acceso ya que los

métodos más usados se han incorporado al programa internacional de estandarización. Esta prueba es útil para el diagnóstico diferencial de una hipertrigliceridemia y para apoyar el diagnóstico de una hiperlipidemia familiar combinada. Se considera anormal si es mayor de la percentila 90 de la población. Este valor varía notablemente entre los grupos étnicos; en caucásicos corresponde en general a 120 mg/dL. El valor es 20 mg/dL menor en población mexicana; el valor de 100 mg/dL está por arriba de la percentila 90, independiente de la edad y el sexo del caso a tratar.

La medición de la apoproteína AI no se recomienda ya que en la mayoría de los casos se obtiene la misma información midiendo la concentración de colesterol-HDL.

No se recomienda la realización de una electroforesis de lipoproteínas en el estudio inicial de un paciente dislipidémico; su utilidad se limita al diagnóstico de la disbetalipoproteinemia. La información que se obtiene de ella se puede extrapolar fácilmente conociendo la concentración de colesterol y triglicéridos.

El uso del índice aterogénico es útil en estudios epidemiológicos; su empleo ha sido explorado para el manejo de casos individuales en Alemania. Se requiere de mayor información para recomendar su empleo rutinario en la selección de casos que recibirán tratamiento.

La introducción de la biología molecular a los laboratorios clínicos permitirá tener diagnósticos etiológicos en pacientes con disbetalipoproteinemia o con hipercolesterolemia familiar.

La determinación del genotipo de la apoproteína E (por medio de PCR) es el patrón de oro para el diagnóstico de la disbetalipoproteinemia. La prueba es de costo moderado y sus resultados se pueden obtener en menos de 48 horas. Los resultados permiten identificar sujetos homocigotos o heterocigotos para el alelo e2. Para algunas poblaciones, las técnicas de biología molecular son el patrón de oro para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar. En grupos étnicos como los franco-canadienses, finlandeses o libaneses, la hipercolesterolemia familiar es debida a 3-5 mutaciones, las cuales pueden ser detectadas por técnicas de PCR. Sin embargo, cuando son múltiples las mutaciones reportadas en la población, su utilidad es nula. En ellas, se debe explorar la estructura del receptor LDL en donde se han descrito más de 800 mutaciones. También es posible identificar los casos de hipercolesterolemia familiar debido a apoproteína B defectuosa por técnicas de PCR. Por su baja prevalencia, estas técnicas se limitan a laboratorios de investigación. La determinación de la distribución de las subclases de las lipoproteínas de baja densidad se encuentra al alcance en laboratorios comerciales. Su empleo no es recomendado en este documento; esta recomendación se debe a la diversidad de métodos y la ausencia de una estandarización adecuada.

XI. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

El objetivo final del tratamiento es prevenir la aparición o la recurrencia de eventos cardiovasculares. La reducción de los lípidos séricos es sólo una meta intermedia. Para alcanzar el fin último, todos los factores de riesgo modificables (hipertensión arterial, diabetes y consumo de tabaco) deben ser detectados y tratados. Desde el inicio del tratamiento, el paciente debe conocer cuál es la meta que se busca alcanzar y la duración de la terapia. El médico debe informarle que sus molestias no serán modificadas por el tratamiento y que requerirá de un esfuerzo importante para modificar su estilo de vida. Incluso, el paciente no percibirá ningún beneficio a corto y mediano plazo. Sin embargo, el tratamiento hipolipemiante es una de las terapias más efectivas para prevenir la aparición de complicaciones cardiovasculares, con la posibilidad de mejorar la calidad de vida a futuro. La modificación de los factores de riesgo es la única alternativa para reducir la mortalidad pre-hospitalaria del infarto del miocardio. Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento hipolipemiante es capaz de disminuir la incidencia de los eventos cardiovasculares. Sus beneficios los ejerce a través de múltiples mecanismos. La reducción de la concentración de las lipoproteínas aterogénicas resulta en disminución de sus efectos tóxicos sobre la función endotelial, menor contenido de lípidos, linfocitos, macrófagos y reacción inflamatoria en las placas, aumento en el espesor de la capa fibrosa que protege a las placas de exponer su contenido a la circulación y modificación de la respuesta trombogénica y fibrinolítica. Los efectos sobre el tamaño de las placas son mínimos. Sin embargo, los cambios en la composición de las lesiones explican el menor número de eventos clínicos. Preguntas cruciales en el manejo de las dislipidemias quedan por ser contestadas pese a la gran cantidad de información disponible. En este documento se analizarán los aspectos controversiales al tratar de responder las siguientes preguntas

a. ¿Quién debe recibir tratamiento hipolipemiante?

Cualquier persona que tenga una dislipidemia es candidato para recibir tratamiento hipolipemiante. Esta respuesta que parece obvia tiene múltiples aristas y es motivo de intensa controversia. Su complejidad reside en la relación costo/beneficio del tratamiento. Múltiples estudios controlados han demostrado que la disminución de la concentración de los lípidos séricos y/o el aumento de la concentración del colesterol-HDL disminuyen la mortalidad cardiovascular. La disminución de la mortalidad cardiovascular se produce independientemente del riesgo inicial del individuo; por lo tanto, personas con alto y bajo riesgo cardiovascular se benefician del tratamiento hipolipemiante. La reducción del riesgo relativo es cercana al 30% sin importar el riesgo basal. Sin embargo, el número

de casos que requieren tratamiento para prevenir un evento cardiovascular depende del riesgo absoluto de la población a tratar. A menor riesgo basal, mayor será el número de casos a tratar para prevenir un evento cardiovascular. El impacto para la salud pública de estas observaciones es enorme. El uso indiscriminado de hipolipemiantes es costoso y pocos eventos cardiovasculares serán evitados si se administran en individuos con bajo riesgo cardiovascular. Por ello, el tratamiento debe ser administrado a los sujetos con la mayor probabilidad de recibir los beneficios del manejo. Este precepto es crucial en sistemas de salud con escasez de recursos económicos; sin embargo, su validez no impide que cualquier individuo pueda reducir su riesgo cardiovascular al normalizar sus lípidos sanguíneos. Los resultados del estudio HPS (Heart Protection Study)³⁸ han aumentado la controversia sobre quién debe recibir tratamiento hipolipemiante. Sus resultados abren la posibilidad de indicar tratamiento hipolipemiante a sujetos de alto riesgo cardiovascular sin dislipidemia. En él se incluyeron 20,536 casos con alto riesgo cardiovascular (definido por la presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia arterial de miembros inferiores o vascular cerebral, diabetes o hipertensión arterial tratada (siempre y cuando fuese hombre mayor de 65 años)) con concentraciones de colesterol total superiores a 135 mg/dL. Fueron aleatorizados para recibir simvastatina 40 mg/día o placebo. Se observó una reducción del 22% en el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular en todos los subgrupos analizados, incluyendo aquellos casos con niveles de colesterol considerados como normales. Los autores proponen que todo sujeto de alto riesgo cardiovascular debe recibir tratamiento hipolipemiante sin importar la concentración de colesterol que tenga. Esta conclusión tiene un impacto médico y socio-económico significativo difícil de aceptar con la evidencia existente; todo paciente con diabetes o cualquier hombre mayor de 65 años con hipertensión arterial sería candidato para el empleo de una estatina a dosis moderada, independiente de la concentración de colesterol que tenga. Esta observación obliga a reconsiderar los valores clasificados ahora como "normales" en pacientes con alto riesgo cardiovascular y la concentración de colesterol que debe ser alcanzada durante el tratamiento. El uso de una estatina en sujetos con lípidos sanguíneos normales debe basarse en el juicio clínico. No existe evidencia que reducciones extremas (colesterol LDL < 50 mg/dL) tengan un beneficio adicional y su seguridad a largo plazo aún se desconoce.

b. ¿Cómo identificar a los sujetos con la mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento hipolipemiante? Los individuos que han experimentado un evento cardiovascular son el grupo que tiene el riesgo absoluto más

alto de sufrir un nuevo evento coronario; por ello, todos los consensos los han identificado como los individuos con la mayor prioridad. Su riesgo absoluto de sufrir un nuevo infarto del miocardio o una muerte cardiovascular es superior a 20% a 10 años en la mayoría de los casos. En los estudios CARE y LIPID, los casos con cardiopatía isquémica y valores "promedio" de colesterol tienen un riesgo absoluto promedio de 26% a 10 años.^{39,40} Éste es mayor si existe hipercolesterolemia como en el estudio 4S (56% a 10 años). El riesgo no se modifica por el género y aumenta con la edad. Al grupo de mayor riesgo se une todo individuo sin cardiopatía isquémica que tenga un riesgo absoluto equiparable al de los casos en prevención secundaria. Este subgrupo fue denominado por el ATP-III como condiciones "equivalentes de cardiopatía isquémica". Las condiciones incluidas en esta categoría son motivo de controversia. De acuerdo al ATP-III se incluyen en ella a la insuficiencia carotídea (sintomática o asintomática con una obstrucción > 50%), a la insuficiencia arterial de miembros inferiores (sintomática o con una relación tobillo/brazo disminuida), al aneurisma de la aorta y a la diabetes (excepto la diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico). En contraste, las "Recomendaciones armonizadas para la prevención de la enfermedad vascular aterosclerosa" avaladas por la International Atherosclerosis Society no incluye a la diabetes en esta categoría (excepto que se trate de un país con una tasa de mortalidad cardiovascular alta). La versión 2003 del consenso europeo considera como de alto riesgo (pero menor a la de la prevención secundaria) a la diabetes tipo 2 y a la diabetes tipo 1 con microalbuminuria. La inclusión de la diabetes en este grupo se basa, de acuerdo al ATP-III, en 3 evidencias. La primera es la demostración de que la mortalidad cardiovascular a 7 años de personas con diabetes tipo 2 que no habían sufrido un infarto del miocardio al inicio del estudio es similar a la de individuos en prevención secundaria en datos obtenidos en un estudio de población finlandés (20.2 vs 18.8% respectivamente). Incidencias similares han sido reportadas en personas con diabetes en prevención primaria en los estudios OASIS y HOPE. La segunda evidencia es la mayor mortalidad durante un infarto del miocardio en las personas con diabetes tipo 2. La mortalidad antes del arribo al hospital es de 45% en hombres y 39% en mujeres; las tasas son mayores que las de sus contrapartes sin diabetes (38 y 25% respectivamente). La prevención primaria es el único mecanismo para reducir la tasa de mortalidad pre-hospitalaria. La tercera evidencia es que la sobrevivida a largo plazo de individuos con aterosclerosis es menor cuando coexiste con diabetes. Sin embargo, otros consensos no han considerado estas evidencias suficientes para incluir a la diabetes como un equivalente de cardiopatía isquémica. Estudios recientes

han reportado incidencias menores al 20% a 10 años, en especial en mujeres. En el estudio ARIC, la incidencia es mayor al 20% sólo si coexiste alguno de los siguientes factores: hipertensión arterial grado II o mayor, colesterol > 280 mg/dL, colesterol HDL < 35 mg/dL, tabaquismo o un grosor de la capa íntima y media de la carótida > 1 mm. Resultados de estudios de población hechos en Glasgow o del estudio UKPDS encontraron riesgos absolutos menores al 20%. Este umbral fue rebasado sólo en individuos con un índice de masa corporal > 30 kg/m². Basándose en ello, algunos grupos han optado clasificarla de alto riesgo sólo si además de la diabetes existe otro factor de riesgo. La diversidad en conclusiones se debe a que la diabetes tipo 2 es un grupo heterogéneo; individuos de reciente diagnóstico o sujetos delgados tienen riesgos absolutos a 10 años menores al 20%. Sin embargo, su probabilidad de desarrollar aterosclerosis en algún momento de su vida es varias veces mayor al del resto de la población. Por ello, en este documento, se reconoce a la diabetes tipo 2 como una condición que debe ser considerada como prioritaria para recibir tratamiento hipolipemiente. *Nuestras recomendaciones incluyen, en el grupo con mayor prioridad, a condiciones que preceden a la aparición de la diabetes, es decir, la intolerancia a la glucosa y el síndrome metabólico.* El daño macrovascular inicia desde estas etapas del proceso; el retrasar el inicio del tratamiento a la aparición de la hiperglucemia es perder años y oportunidades para detener el proceso de aterosclerosis. Evidencias adicionales apoyan esta recomendación. Diversos estudios demuestran que la mortalidad cardiovascular a 10 años es similar en casos con intolerancia a la glucosa comparado con lo observado en sujetos con diabetes.^{41,42} Además, es posible demostrar intolerancia a la glucosa o diabetes en más del 60% de los casos que sobreviven a un infarto del miocardio y quienes, a su ingreso, no tenían concentraciones de glucosa suficientes para diagnosticar diabetes. La prevalencia alta de estas condiciones en México justifica su identificación como condiciones prioritarias. La mayoría de los casos tendrá diabetes o una complicación cardiovascular en algún momento de su vida; el limitar el período de observación a 10 años infraestima el riesgo global del individuo y los beneficios potenciales del tratamiento. Postulamos que la corrección temprana de la dislipidemia en condiciones tan frecuentes puede prevenir un gran número de eventos cardiovasculares. El ATP-III sugiere que la diabetes tipo 1 sea considerada en esta categoría, excepto casos de reciente diagnóstico. Estudios recientes demuestran que la mortalidad cardiovascular está aumentada en pacientes con diabetes tipo 1. La incidencia es menor a 20% a 10 años, sin embargo, la mortalidad cardiovascular es la segunda causa

de muerte en esta condición. Por ello, *este documento recomienda considerar a la diabetes tipo 1 como prioritaria para recibir tratamiento hipolipemiante, sin importar el tiempo de evolución. La coexistencia de microalbuminuria incrementa el riesgo.* Existen otras condiciones que se asocian a riesgo cardiovascular alto que no fueron incluidas como "equivalentes de enfermedad coronaria". La hipercolesterolemia familiar es la más evidente. Estudios prospectivos realizados en Europa demuestran que el riesgo absoluto de sufrir un evento coronario es superior al 20% a 10 años en adultos con hipercolesterolemia familiar. La hiperlipidemia familiar combinada se asocia a un riesgo de 18% a 10 años. Basándose en ello, *este documento recomienda considerar a la hipercolesterolemia familiar y a la hiperlipidemia familiar combinada como condiciones prioritarias para recibir tratamiento hipolipemiante.*

Los métodos para identificar individuos con riesgo cardiovascular aumentado entre la población en prevención primaria es motivo de controversia. Los resultados de estudios prospectivos han sido empleados para el desarrollo de ecuaciones capaces de predecir el riesgo absoluto de tener un evento cardiovascular a 10 años. El primer modelo, derivado del estudio de Framingham, ha sido incorporado en las recomendaciones del ATP-III y fue parte de las recomendaciones europeas de 1998. Otras ecuaciones han sido diseñadas con los resultados del estudio PROCAM y del estudio SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Esta última fue incluida en las recomendaciones del consenso europeo 2003; predice eventos fatales en poblaciones europeas. Por ello, la incidencia seleccionada como de alto riesgo es menor (igual o mayor de 5% a 10 años) que la empleada con las tablas de Framingham. Las tres escalas han sido adaptadas a tablas o sistemas de puntaje que facilitan su empleo. Tienen diferencias entre sí. Las tablas de Framingham incluyen como elementos a la edad, el colesterol total, el colesterol HDL, la presión sistólica (bajo tratamiento o no) y el tabaquismo. En contraste, las tablas derivadas del estudio PROCAM toman en cuenta al tabaquismo, la presión arterial, el colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, la historia familiar de infarto del miocardio, la edad y la diabetes. Sus datos son aplicables sólo a hombres entre 40 y 65 años. Además el puntaje difiere entre ellas. El peso como factor de riesgo del colesterol y del tabaquismo es alto antes de los 50 años y disminuye con la edad en la escala de Framingham; esta adaptación no se realiza en el score de PROCAM. Por lo tanto, hombres menores de 50 años con colesterol alto y que fuman son identificados con riesgos de 10-20% por la escala de Framingham y con riesgos menores al 10% en el score de PROCAM. Las tablas del estudio SCORE toman en cuenta los mismos parámetros de las tablas de Framingham; pueden ser adaptadas a la prevalencia de enfermedad de cada país europeo. Como

resultado se presentan tablas para países con alta (ej. Inglaterra) y baja prevalencia (ej. Francia, Bélgica, España, Grecia, Italia, Luxemburgo, Suiza y Portugal) de enfermedad cardiovascular. Cualquiera de las escalas puede predecir el riesgo a la edad de 60 años.

Cualquiera de estas escalas tiene limitaciones importantes. Su poder predictivo es insuficiente en pacientes con hiperlipidemias primarias y en condiciones que favorecen el proceso de aterosclerosis por factores distintos a los incluidos en las escalas. El lupus eritematoso sistémico y el síndrome metabólico son claros ejemplos.^{43,44} Además, los datos se derivan de observaciones hechas en grupos étnicos distintos a la población mexicana. La aplicabilidad de las tablas de Framingham ha sido evaluada en población general de diversos grupos étnicos con resultados aceptables; en población latinoamericana, su valor predictivo ha sido explorado sólo en un estudio de población de Puerto Rico. No existen datos que validen su uso en México, donde los factores de riesgo más frecuentes (síndrome metabólico, colesterol HDL bajo, hipertensión arterial) no son tomados en cuenta en la escala o aportan pocos puntos a la estimación global.

Este documento no recomienda el empleo sistemático de estas escalas. Su empleo está contraindicado en casos con hiperlipidemias primarias (en especial hipercolesterolemia familiar e hiperlipidemia familiar combinada), síndrome metabólico, lupus eritematoso sistémico y diabetes.

El riesgo cardiovascular de un paciente con dislipidemia depende de 2 componentes: el explicado por la dislipidemia y el causado por la interacción con otros factores de riesgo. Existen datos suficientes en la literatura para estimar el riesgo cardiovascular de una dislipidemia primaria; la mayoría de ellas son aterogénicas y la exposición a los factores que determinan la aterosclerosis será durante toda la vida. En congruencia con ello, las de mayor riesgo (hipercolesterolemia familiar e hiperlipidemia familiar combinada) son consideradas como de alta prioridad para recibir tratamiento. El resto de ellas (como la disbetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia familiar, la hipoalfalipoproteinemia familiar) deben ser tratadas; sin embargo sólo se considerarán de alta prioridad si coexisten con otro factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, historia familiar de muertes cardiovasculares, hombres ≥ 45 años o mujeres ≥ 55 años). Las etiologías secundarias de alta prioridad son aquellas en que la exposición al factor de riesgo es de por vida y/o no se alcanza la corrección de la dislipidemia al dar tratamiento de la etiología, siempre y cuando el pronóstico de vida sea suficientemente largo para exponer al paciente a sufrir aterosclerosis. Ejemplos de ello son la dislipidemia por trasplante, por síndrome nefrótico o por antirretrovirales. No se incluyen condiciones como el hipotiroidismo o la colestasis por cirrosis biliar.

Exclusivamente en los casos en que no sea posible identificar la etiología de la dislipidemia se recomienda el uso de las tablas de Framingham como estimador "grueso" del riesgo cardiovascular global. Individuos con un riesgo superior al 20% a 10 años al momento de su evaluación o al extrapolar su pronóstico a la edad de 60 años también serán considerados como prioritarios para recibir tratamiento.

Todos los casos con dislipidemia no incluidos en las definiciones anteriores pueden recibir tratamiento de acuerdo al criterio del médico tratante, sin embargo no son considerados como prioritarios para recibir manejo farmacológico en un sistema de salud con recursos económicos limitados. Estas condiciones deben ser manejadas con modificación de su estilo de vida (perder peso, aumento del consumo de fibra, disminución del consumo de azúcares simples, grasas saturadas y colesterol, aumento de la actividad física, reducción del consumo de alcohol y supresión del tabaco).

c. ¿Cuáles son los elementos del perfil de lípidos que deben ser modificados por el tratamiento?

El ATP-III considera al colesterol-LDL como la meta primaria del tratamiento. La misma postura fue adoptada por el consenso europeo y las "Recomendaciones armonizadas para la prevención de la enfermedad vascular aterosclerosa". Esta posición se sustenta en los resultados de los estudios con estatinas. Su aplicación es indiscutible en pacientes con hipercolesterolemia aislada.

Los problemas metodológicos para la estimación del colesterol LDL y la presencia de partículas aterogénicas distintas a las LDL obliga a reconsiderar su empleo en casos con otras formas de dislipidemia. Una respuesta parcial a este problema es considerar a la reducción de la concentración del colesterol no-HDL como meta secundaria en pacientes con triglicéridos ≥ 200 mg/dL. El término "meta secundaria" es confuso; el clínico puede percibir como una meta menos importante de ser alcanzada. Por ello, *se recomienda en este documento considerar al colesterol no-HDL como meta primaria del tratamiento en pacientes con triglicéridos ≥ 200 mg/dL. Se elimina al colesterol LDL como meta, en estos casos, por las dificultades para estimar su concentración.*

En pacientes con hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo, el valor del colesterol LDL como meta de tratamiento es discutible. Los resultados del estudio VAHIT⁴⁵ demuestran que en pacientes con esta condición, se disminuye la mortalidad cardiovascular en 22% sin modificar la concentración del colesterol LDL. En este subgrupo, el aumento del colesterol HDL fue el mejor predictor de la reducción de la mortalidad. *Basándose en ello, se recomienda, en pacientes con hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo, que la normalización de los triglicéridos y*

del colesterol HDL sean considerados como la meta de tratamiento. Si coexisten niveles limítrofes de colesterol no-HDL (≥ 160 mg/dL) su corrección también debe ser considerada como un objetivo terapéutico.

En pacientes con hipertrigliceridemias extremas, la estimación del colesterol LDL y no HDL es inexacta. El objetivo del tratamiento a corto plazo es disminuir el riesgo de tener una pancreatitis. Por lo tanto, *la disminución de los triglicéridos a menos de 500 mg/dL debe ser considerada como la meta primaria del tratamiento en pacientes con hipertrigliceridemias extremas.*

Finalmente en pacientes con hipoalfalipoproteinemia aislada, el objetivo debe ser normalizar la concentración de colesterol HDL. Sin embargo, ante la dificultad de lograrlo en un alto porcentaje de los casos, el ATP-III *recomienda disminuir la concentración de las partículas potencialmente aterogénicas. En consecuencia, la reducción del colesterol LDL es la meta a alcanzar en los casos en quienes el colesterol HDL no pueda ser corregido.*

La normalización de los triglicéridos como meta de tratamiento es controversial en pacientes con hiperlipidemias mixtas o en hipertrigliceridemias aisladas con colesterol HDL normal.

Datos de estudios con estatinas o fibratos no son concluyentes sobre su importancia. Sin embargo, los triglicéridos son un marcador de la presencia de lipoproteínas potencialmente aterogénicas; por ello, es recomendable su normalización en pacientes que tengan dislipidemias asociadas a riesgo cardiovascular.⁴⁵ Su normalización es opcional en casos no considerados como prioritarios en el inciso XIb. En ellos, la intervención debe ser limitada a cambios en el estilo de vida; el uso de tratamiento hipolipemiente no está justificado.

El uso de la apoproteína B como posible meta de tratamiento debe ser explorado en futuros estudios. Su concentración integra en una sola variable todas las partículas potencialmente aterogénicas. La disponibilidad de métodos estandarizados hace posible proponer metas de tratamiento aplicables en cualquier centro.

d. ¿Cuáles son las concentraciones de los lípidos séricos consideradas como meta de tratamiento?

Uno de los aspectos más controversiales en el tratamiento es la meta a alcanzar de colesterol-LDL. El ATP-III recomienda metas estratificadas de acuerdo al riesgo cardiovascular. Concentraciones menores de 100 mg/dL se indican en casos con cardiopatía isquémica o equivalente. Valores menores de 130 mg/dL aplican a casos con 2 o más factores de riesgo, pero con riesgo menor de 20% a 10 años. Individuos pertenecientes a este grupo que tengan un riesgo calculado $< 10\%$ son candidatos para tratamiento farmacológico si el colesterol-LDL es ≥ 160 ; en contraste, si el riesgo es entre 10 y 20%, el tratamiento

farmacológico se inicia si el colesterol LDL es ≥ 130 mg/dL. Finalmente, en individuos con un factor de riesgo o sin factores de riesgo la meta es un colesterol-LDL < 160 mg/dL. En contraste, el consenso europeo de 1998 propuso que todo caso que califique para tratamiento deberá tener como meta, un colesterol total < 190 mg/dL (5 mmol/L) y un colesterol LDL < 115 mg/dL (3 mmol/L). Estas metas se aplican a todos los casos, independiente del riesgo cardiovascular. En la versión 2003 se redujo la meta de tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica o diabetes (colesterol total < 175 mg/dL y colesterol LDL < 100 mg/dL).

Las razones para proponer una meta estratificada son socio-económicas y de factibilidad. No existe evidencia que demuestre que los casos con bajo riesgo cardiovascular no se beneficien de reducciones mayores del colesterol LDL. Por el contrario, un meta-análisis de los estudios que emplearon estatinas demuestra una relación directa entre la reducción de la mortalidad cardiovascular y la diferencia entre el colesterol promedio de casos y controles.⁴⁶ Expresado en otras palabras, a mayor reducción de la concentración de colesterol, mayor es el beneficio del tratamiento. *Por ello, este documento recomienda que todo caso que califique para tratamiento hipolipemiente, en especial aquéllos definidos como prioritarios en el inciso Xlb, deben alcanzar la concentración de colesterol LDL que se considera óptima (< 100 mg/dL). Para los casos que no se consideren prioritarios, no existe una meta de colesterol LDL mínima a alcanzar; se considerará suficiente la reducción resultante de un programa de cambios del estilo de vida adecuadamente prescrito. La meta óptima para el colesterol no HDL es 130 mg/dL.* Este consenso considera adecuadas el uso de las metas del ATP-III sólo en caso en que no existan los recursos materiales o médicos para identificar la causa de la dislipidemia; la intensidad del tratamiento dependerá de los factores de riesgo coexistentes en vez del riesgo atribuible a la dislipidemia.

La reducción del colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dL propuesto por el ATP-III ha sido rebatida por diversos grupos debido a la dificultad y costo para alcanzar esta meta. La controversia ha sido modulada además por intereses comerciales. El punto de corte fue seleccionado del análisis de cinco estudios de prevención secundaria en que se observó que la estabilización o regresión de las lesiones se observaba generalmente cuando se alcanzaba esta meta. Sin embargo, un análisis de 11 estudios angiográficos,⁴⁷ encontró una mayor correlación entre el porcentaje de reducción del tamaño de las lesiones y la reducción porcentual del colesterol ($r = 0.74$, $p < 0.005$) que con el nivel de colesterol-LDL alcanzado ($r = 0.36$, $p = 0.86$). Pese a lo anterior, debemos considerar que la variable clínica más importante a eva-

luar no es el tamaño de la lesión, sino la reducción de los eventos cardiovasculares. Ningún estudio ha tenido el número de pacientes suficiente para poder hacer un análisis estratificado basado en los niveles de colesterol alcanzado durante el tratamiento y la resultante reducción de la mortalidad cardiovascular. En los estudios 4S, WOSCOPS y AFCAPS/TexCAPS se observaron reducciones similares en la morbilidad cardiovascular sin importar el nivel inicial de colesterol-LDL. El estudio Post Coronary Artery Bypass Graft (PostCABG) ha analizado el beneficio alcanzado con dos metas de tratamiento, sin embargo, el número de pacientes incluidos (alrededor de 670 por grupo) no fue suficiente para que las diferencias encontradas alcanzaran significancia estadística. En los pacientes en los que se alcanzó un colesterol-LDL entre 93 y 97 mg/dL se observó que un menor porcentaje de puentes coronarios sufrió progresión en sus lesiones y se requirió con menor frecuencia una nueva angioplastia o revascularización que en los casos en que se alcanzó un colesterol-LDL entre 132 y 136 mg/dL. Estas observaciones son similares a los resultados del estudio REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering). En él se incluyeron 502 casos con enfermedad coronaria; fueron sorteados para recibir 80 mg/dL de atorvastatina o 40 mg/dL de pravastatina. La concentración del colesterol LDL al inicio fue 150 mg/dL. Al final del estudio de 18 meses, los casos tratados con atorvastatina tuvieron un colesterol LDL promedio de 79 mg/dL; los que recibieron pravastatina lo tuvieron de 110 mg/dL. Además se evaluaron los cambios asociados a ambos tratamientos en la composición de las placas de ateroma (por medio de ultrasonido intravascular). Los pacientes con la mayor reducción de colesterol LDL disminuyeron el tamaño de la placa en 0.4% mientras que los tratados con pravastatina tuvieron un aumento de 2.7%. Los datos sugieren que la concentración alcanzada en los casos que recibieron atorvastatina es suficiente para detener el proceso de aterosclerosis. En los próximos meses se esperan los resultados de estudios diseñados para analizar los beneficios de distintas intensidades de tratamiento hipolipemiente.

Este consenso se opone a tomar como meta aceptable y suficiente la reducción porcentual de 30% del colesterol-LDL, como ha sido propuesto por algunos autores. Este abordaje resulta en paradojas como considerar suficiente, en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigota, una reducción en el colesterol LDL de 220 a 154 mg/dL (30% de cambio). De acuerdo con cualquiera de los consensos existentes, un caso con esta concentración final de colesterol-LDL es candidato a recibir tratamiento farmacológico. La controversia creció con la publicación del estudio HPS en que se observó una reducción del 30% en la mortalidad cardiovascular aun en pacientes normolipidémicos. Sobre la base

de sus resultados, una reducción del 30% del colesterol LDL es suficiente para reducir mortalidad cardiovascular en pacientes que tengan las características de los sujetos incluidos en el estudio HPS (> 40 años y colesterol ≥ 135 mg/dL). Esta recomendación fue aceptada por la Asociación Americana de Diabetes.⁴⁸ Es opinión de los autores que dicha postura sólo es aceptable en casos cuyo colesterol LDL basal sea menor de 130 mg/dL. Por las evidencias arriba descritas es posible que el riesgo absoluto de sufrir un evento vascular disminuya en proporción al colesterol LDL alcanzado; sin embargo, no es posible precisar con la información existente su nivel mínimo deseable. En este documento no se recomiendan reducciones extremas del colesterol LDL (< 50 mg/dL).

No existen evidencias derivadas de estudios farmacológicos que permitan seleccionar metas de tratamiento específicas para el colesterol HDL y los triglicéridos. El consenso europeo recomienda, con base en datos epidemiológicos, alcanzar un valor normal de colesterol HDL (> 40 mg/dL en hombre y > 46 mg/dL en mujeres) y de triglicéridos (< 150 mg/dL). Este documento adopta estas metas; sin embargo se requieren estudios para definir las metas de estos parámetros basado en beneficio clínico y no en datos epidemiológicos.

e. ¿Cuál es la duración del tratamiento hipolipemiente?

El tratamiento debe continuar por el tiempo que el paciente esté expuesto al factor de riesgo. La eficacia del tratamiento debe ser evaluada 6 semanas después de su inicio. Una vez que se alcancen las metas de tratamiento, las evaluaciones deben ser repetidas al menos 2 veces por año. Debe ajustar la dosis de los fármacos para usar la menor dosis posible. Una de las armas para reducir la dosis de los hipolipemiantes es la pérdida de peso; sin embargo, el efecto de la pérdida de peso sobre los lípidos séricos puede ser temporal.

XII. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LAS DISLIPIDEMIAS

El objetivo central del tratamiento no farmacológico es que el paciente adquiera un estilo de vida saludable a largo plazo, eliminando todos los factores de riesgo ambientales posibles. Para alcanzar el objetivo es necesario que el paciente sea informado sobre los beneficios del tratamiento a largo plazo y los riesgos de no hacerlo. *Como en toda enfermedad crónica, la educación juega un papel determinante en el éxito a largo plazo del tratamiento.* El médico debe tomar en cuenta que tiene múltiples factores en contra para lograr una adherencia sostenida al tratamiento. El costo, las modificaciones necesarias al estilo de vida, la ausencia de beneficios palpables a corto plazo y el carácter

asintomático de las dislipidemias explican el bajo porcentaje de adherencia al tratamiento a dos años, aun con medicamentos tan bien tolerados como las estatinas y los fibratos. El paciente debe conocer las metas del tratamiento y los resultados obtenidos en cada visita. La creación de un equipo de trabajo para la atención de los pacientes dislipidémicos facilita la adherencia al tratamiento. Éste debe incluir un médico, un licenciado en nutriología y algún otro profesional de la salud (enfermera o trabajadora social) que coordine la educación de los pacientes y la realización de estudios familiares. En cada visita es recomendable que cada paciente sea visto por todos los especialistas antes mencionados con el fin de mantener un reforzamiento adecuado de las indicaciones, en especial, de la dieta.

Es muy útil incorporar a la familia en el tratamiento, ya que su integración facilitará que el paciente se apegue a la dieta y realice ejercicio. La creación de folletos en que se explique la naturaleza de su enfermedad y recomendaciones prácticas sobre el ejercicio y la dieta son métodos útiles para reforzar las indicaciones del médico. La creación de clubes y la incorporación de los medios electrónicos han sido utilizados con éxito en el manejo de los sujetos con dislipidemias severas.

Más de la mitad de los pacientes dislipidémicos atendidos en un hospital general pueden alcanzar las metas de tratamiento sin el empleo de fármacos hipolipemiantes. Es el método con la mejor relación costo/beneficio, sin embargo, es el que tiene el mayor índice de fracasos a largo plazo. Pese a ello, son la piedra angular en el tratamiento, en especial en el manejo de la hipertriglicéridemia. Siempre deben de recomendarse aun en los pacientes que reciben medicamentos hipolipemiantes. Su implementación, frecuentemente, permite reducir la dosis del hipolipemiente requerida para alcanzar las metas del tratamiento.

Esta modalidad terapéutica incluye:

a. Suspensión del tabaquismo y de cualquier fármaco que afecte el perfil de lípidos:

El consumo crónico de tabaco es una de las causas más frecuentes de colesterol-HDL bajo. Su suspensión frecuentemente es suficiente para eliminar este factor de riesgo. La participación de un especialista en tabaquismo y el empleo adecuado de medicamentos como los parches de nicotina facilita el éxito del tratamiento.

La reducción en el consumo de bebidas alcohólicas permite disminuir la concentración de los triglicéridos séricos. Su efecto deletéreo es proporcional a la cantidad de alcohol ingerida. La cantidad máxima permisible es una ración al día equivalente a 350 mL de vino o cerveza o 30 mL de una bebida destilada. Su consumo está prohibido en casos con triglicéridos séricos por arriba de 1,000 mg/dL por el riesgo de precipitar una pancreatitis aguda.

b. Pérdida de peso:

Independiente de la causa de la dislipidemia, la pérdida de peso resulta en disminución de la concentración de colesterol total, triglicéridos y apoproteína B. En pacientes con obesidad centripeta una pérdida tan pequeña como el 3% de su peso inicial es suficiente para normalizar o reducir significativamente los lípidos séricos. Por ello, la eliminación del sobrepeso es un objetivo fundamental en el tratamiento del paciente dislipidémico. Sin embargo, es posible que el colesterol regrese a cifras cercanas a las iniciales después de un año de haber mantenido el peso perdido. Las estrategias para inducir la pérdida de peso se revisarán en detalle en otro manuscrito publicado por nuestra Sociedad. Por ello, nos limitaremos a aspectos no farmacológicos

c. Tratamiento dietético:

La modificación de la alimentación juega un papel fundamental en el manejo de las dislipidemias. Su importancia es aún mayor en los sujetos con hipertriglicéridemia o hiperlipidemias mixtas y es la razón más frecuente por la que el tratamiento falla. Por la cronicidad de las dislipidemias, el tratamiento dietético es permanente. El paciente debe entenderlo como la forma en que debe alimentarse y no como un tratamiento temporal. El médico y el licenciado en nutriología deben proponer diversas alternativas en la dieta hasta encontrar aquella a la que el paciente pueda adaptarse. En el proceso de instrucción el médico debe ser capaz de ayudarle al paciente a elegir sus alimentos; la simple prohibición de una lista de alimentos se asocia a una tasa alta de fracasos.

El tratamiento dietético debe aportar la cantidad adecuada de calorías para alcanzar o mantener el peso ideal. La distribución de nutrimentos recomendada por el ATPIII (es expresado como porcentaje de las calorías totales):

| | |
|--------------------------|------------|
| Carbohidratos: | 50-60% |
| Grasas: | 25-35% |
| Grasas saturadas: | < 7% |
| Grasas mono-insaturadas: | hasta 20% |
| Grasas poli-insaturadas: | hasta 10% |
| Proteínas: | 15-20% |
| Colesterol: | < 200 mg/d |
| Fibra soluble: | 20-30 g/d |

La distribución de nutrientes difiere de otras recomendaciones en la cantidad de grasa aportada por los ácidos grasos mono-insaturados. Su alto contenido en las dietas mediterráneas y la demostración de sus efectos benéficos sobre la concentración de triglicéridos justifican su consumo. La limitación del contenido de colesterol a 200 mg/d es posible de alcanzar al limitar la ingesta

de huevo a menos de 3 yemas a la semana. Los ácidos grasos trans (incluidos en la mantequilla, margarinas sólidas y otras grasas sólidas) deben ser limitados al mínimo. Una discusión detallada de los efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas de los nutrimentos y sus aplicaciones clínicas están fuera del alcance de este documento. Diversas revisiones son recomendadas con este fin.⁴⁹

El primer paso en la terapia dietética es evaluar los hábitos de alimentación actuales por medio de una encuesta de dieta habitual. Antes de realizar la prescripción dietética, es necesario conocer los hábitos alimentarios del sujeto e identificar las fuentes principales de azúcares simples y grasas en su dieta.

El inicio de la dieta debe ser gradual, modificando preferentemente los grupos de alimentos que aportan azúcares simples (pan y frutas) y grasas saturadas (lácteos enteros, carne rica en grasa, grasas saturadas). La primera meta debe ser reducir la cantidad de calorías totales. Después, el ajuste de las proporciones de los macronutrimentos es una parte fundamental de la dieta, la cual en ocasiones puede ser suficiente para corregir la glucemia o los lípidos séricos. Los nutrimentos que tienen mayor impacto sobre la concentración de colesterol-LDL son las grasas saturadas y el colesterol. Los que afectan la concentración de triglicéridos son las grasas saturadas y poliinsaturadas, y los azúcares simples.

Las grasas saturadas se encuentran principalmente en la grasa de las carnes y sus caldos, la mantequilla, la leche entera, los quesos, la crema, los helados, y en algunos aceites vegetales como el de coco y el de palma. De los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido linoleico es el más abundante en la dieta y sus fuentes principales son los aceites vegetales de cártamo, girasol, maíz y soya. El aceite de soya, linaza, los aceites de pescado (ácido linoléico), la trucha, salmón, merluza y macarela son buenas fuentes de omega 3. Las grasas monoinsaturadas se encuentran en el aceite de oliva, el aceite de canola, las aceitunas, el aguacate y las nueces. El colesterol es un componente natural de ciertos alimentos (grasa de res, cerdo, cordero, pollo y pescado, leche entera, yema de huevo, vísceras, camarón, embutidos, crema y mantequilla principalmente) debido a que forma parte de las células animales. Frecuentemente, los alimentos ricos en grasas saturadas también lo son en colesterol.

Los hidratos de carbono se obtienen de leche, frutas, verduras, cereales, leguminosas y azúcar de mesa (sacarosa). Es importante promover el consumo de hidratos de carbono complejos (cereales, leguminosas, verduras, los cuales a su vez aportan fibra, vitaminas y minerales a la dieta) y cuidar el consumo de azúcares simples (azúcar de mesa, miel, jalea, piloncillo, jugos

de frutas, cítricos, refrescos, nieves). Una ingestión alta de hidratos de carbono puede favorecer la hipertriglicéridemia y un posible descenso de las HDL. En nuestro país, su consumo excesivo es la causa más frecuente por la que existe falta de respuesta en pacientes hipertriglicéridémicos.

La fibra soluble se encuentra principalmente en las leguminosas (frijol, lenteja), cereales (avena, cebada, salvado de avena), algunas frutas (manzana, higo) y verduras (nopales). La fibra insoluble se encuentra principalmente en salvado de trigo y verduras. Se recomienda el consumo de vegetales verdes; muchos de ellos aportan tan pocas calorías que pueden consumirse libremente.

Se recomienda la preparación de los alimentos con poca grasa (hervidos, horneados, al vapor, retirar la grasa visible a las carnes, eliminar excesos de grasa de los alimentos, quitar la piel a las aves). No se recomienda empanizar, capear o freír los alimentos.

Se pueden utilizar los siguientes métodos para indicar el programa de alimentación. Este consenso recomienda el uso del sistema de equivalentes. Todo médico endocrinólogo o especialista que trate pacientes con dislipidemias deberá estar familiarizado con él. Ofrece como ventajas que el paciente puede combinar sus alimentos en base a sus preferencias.

d. Ejercicio:

El ejercicio es uno de los componentes más importantes del tratamiento de las dislipidemias. Sin embargo, para obtener estos beneficios, es necesario que se practique regularmente ya que sus efectos duran sólo algunos días después de su suspensión.

Antes de iniciar la práctica regular de ejercicio, el paciente dislipidémico debe ser evaluado por su médico. Los ejercicios recomendables son los que representan un esfuerzo de poca a moderada intensidad de varios minutos de duración. El caminar, correr, la natación y el andar en bicicleta son ejemplos de ellos. Entre sus ventajas incluyen el no requerir de equipos costosos o complejos para su realización y son fáciles de practicar. No se debe practicar los deportes de contacto físico o que representen esfuerzos de corta duración y gran intensidad, tales como el levantamiento de pesas o el boxeo. Este tipo de ejercicio disminuye la concentración de colesterol HDL.

Si no se practicaba ejercicio con regularidad, el inicio debe ser lento y gradual. Diez minutos diarios de caminata (incluyendo sábados y domingos) es una forma adecuada de comenzar. Se deben escoger superficies planas regulares y evitar pendientes o calles transitadas. Un programa de ejercicio frecuentemente utilizado es aumentar la caminata cinco minutos cada semana hasta llegar a 30 minutos. Al alcanzar este objetivo puede cambiar a otro tipo de ejercicio (correr, andar en bicicleta, nadar) o dividir el tiempo de ca-

minata en dos períodos de quince minutos. En caso de cambiar de tipo de ejercicio, debe ser realizado al menos durante 30 minutos. Es recomendable iniciar cada sesión con un período de calentamiento de tres a cinco minutos y terminarla con otro de relajación de la misma duración. La cantidad mínima de ejercicio para alcanzar los beneficios arriba descritos es su realización durante 20 a 30 minutos al menos tres veces a la semana en días no consecutivos, lo que aumentará el consumo de energía entre 600 a 900 calorías por semana. En casos en que se tolere esta tasa de ejercicio y se desee continuar o aumentar la pérdida de peso se recomienda incrementar de 30 a 60 minutos tres a cinco días a la semana (lo que aumenta el consumo calórico 1,000 a 3,000 calorías por semana).

Si es posible, la frecuencia cardíaca debe ser medida con cierta frecuencia en cada sesión. Es útil conocer la frecuencia cardíaca máxima. Este parámetro se obtiene de la siguiente fórmula:

$$\text{Frecuencia cardíaca máxima} = 220 - \text{edad (en años)}$$

- Si la frecuencia cardíaca durante el ejercicio es mayor al 85% de la cifra obtenida con la fórmula, es conveniente disminuir la intensidad del ejercicio. Si ésta es menor del 50%, es recomendable aumentar la intensidad del ejercicio.
- El ejercicio puede ser incorporado a las actividades rutinarias si no se cuenta con tiempo para su práctica. El disminuir al mínimo el uso del automóvil, utilizar las escaleras, en vez del elevador, el empleo de una bicicleta fija son alternativas útiles. Para algunas personas, resulta agradable el hacer ejercicio escuchando música o frente a la televisión.

e. Otras alternativas de tratamiento no farmacológico:

La adición de medidas complementarias como el consumo de alimentos con soya (21.4 g/1,000 cal), el uso de margarinas enriquecidas con esteroides vegetales (1g/1,000 cal), fibra viscosa (9.8 g/1,000 cal) y almendras (14 g/1,000 cal) potencian las acciones hipolipemiantes de las acciones antes descritas. La suma de las acciones se le ha denominado dieta "portfolio".⁵⁰ La suma de estas intervenciones tiene una potencia hipolipemiente similar al de una dosis baja de estatinas. Algunas de estas alternativas (los estanoles) no están disponibles en México.

XIII. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El uso de fármacos está indicado en cualquiera de las condiciones consideradas como prioritarias (definidas en el inciso Xlb), si las metas de tratamiento no han sido alcanzadas con el tratamiento no farmacológico. Aspectos

socio-económicos con frecuencia limitan su empleo; el juicio clínico debe ser empleado en cada caso antes de indicar un medicamento costoso. El abordaje terapéutico de la hipercolesterolemia aislada y de la hipertrigliceridemia se resume en las *figuras 5 y 6* respectivamente.

a. Fármacos de elección en la hipercolesterolemia aislada:

Las estatinas son los medicamentos de primera elección. Una revisión extensa de la farmacología de estos fármacos está fuera del alcance de este documento; se

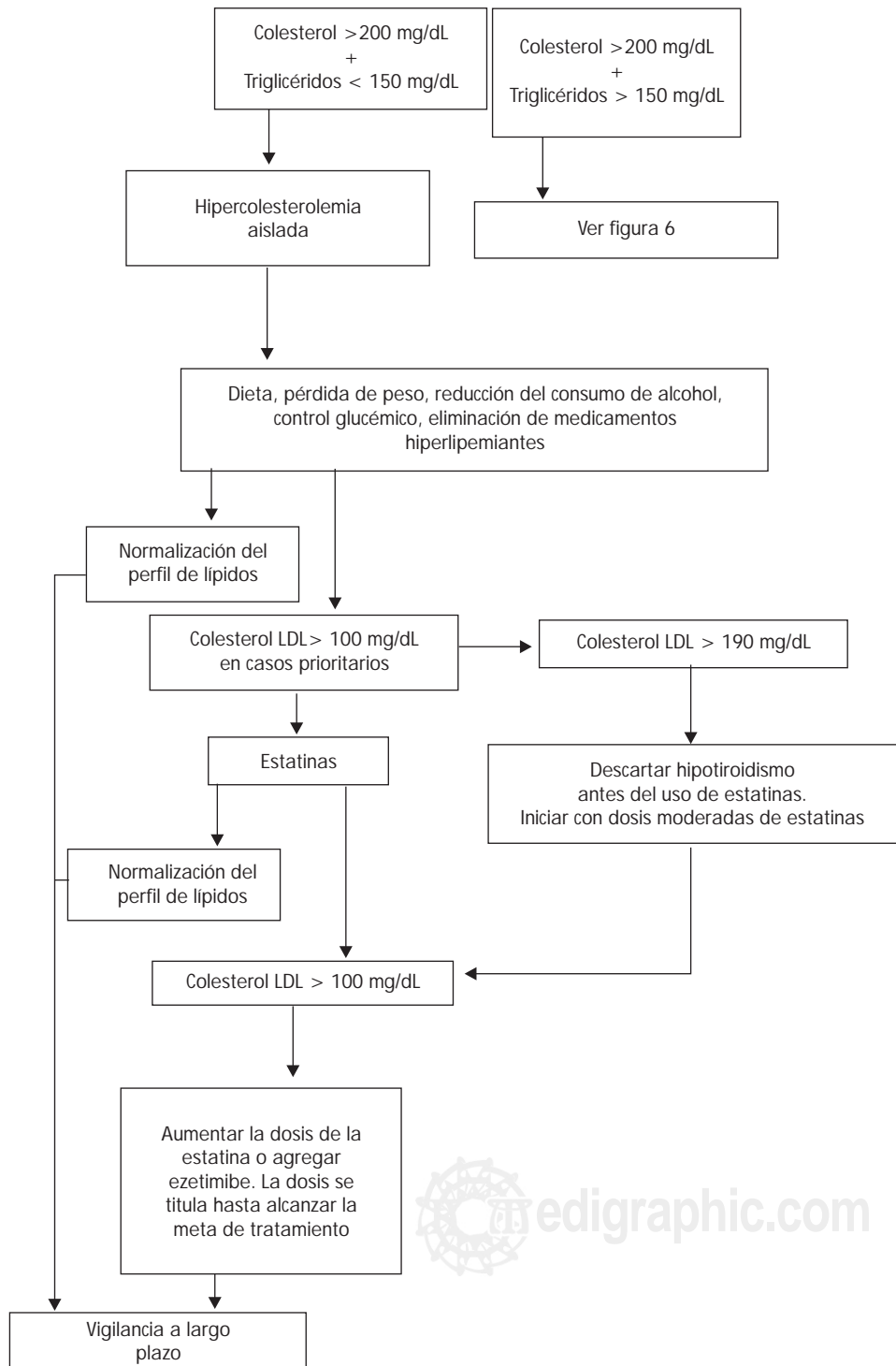


Figura 5. Abordaje terapéutico de la hipercolesterolemia aislada.

Se identifican como condiciones que requieren tratamiento prioritario de la dislipidemia a: la cardiopatía isquémica, la insuficiencia carotídea, la insuficiencia arterial de miembros inferiores, la diabetes, la intolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, otras dislipidemias primarias (disbetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia familiar, la hipofalipoproteinemia familiar) si coexisten con otro factor de riesgo cardiovascular, la dislipidemia por trasplante, por síndrome nefrótico o por antirretrovirales. Individuos con un riesgo superior al 20% a 10 años al momento de su evaluación o al extrapolar su pronóstico a la edad de 60 años también serán considerados como prioritarios para recibir tratamiento.

recomienda consultar diversas revisiones del tema.⁵¹ Su potencia y seguridad han modificado significativamente el tratamiento de las dislipidemias.

Son inhibidores competitivos de la HMGCoA reductasa, la enzima limitante en la síntesis de colesterol. En estudios *in vitro* tienen propiedades antioxidantes, disminuyen algunos factores que favorecen la trombosis, mejoran la fibrinólisis y algunas de ellas podrían disminuir la proliferación de células de músculo liso de la pared vascular y la producción de enzimas proteolíticas que facilitan la ruptura de las placas de ateroma. Además, se ha descrito disminución de la actividad inflamatoria en los vértices de las placas, sitio donde es más frecuente que se produzcan los eventos trombóticos debidos a la

ruptura de la placa. Estos cambios en conjunto se han denominado como efectos pleiotrópicos. Las mismas observaciones han sido descritas con cualquier otro tratamiento que reduzca significativamente el colesterol. Un meta-análisis concluyó que más del 90% de la reducción en mortalidad cardiovascular es explicado por la reducción en la concentración de colesterol. Por ello, este documento considera que los efectos pleiotrópicos de las estatinas juegan un papel secundario. En consecuencia, cualquier recomendación para seleccionar alguna de ellas en base a la existencia de sus efectos pleiotrópicos no puede ser considerada como válida.

Seis estatinas están disponibles en México. Difieren entre sí en potencia, sin embargo la mayoría de los casos

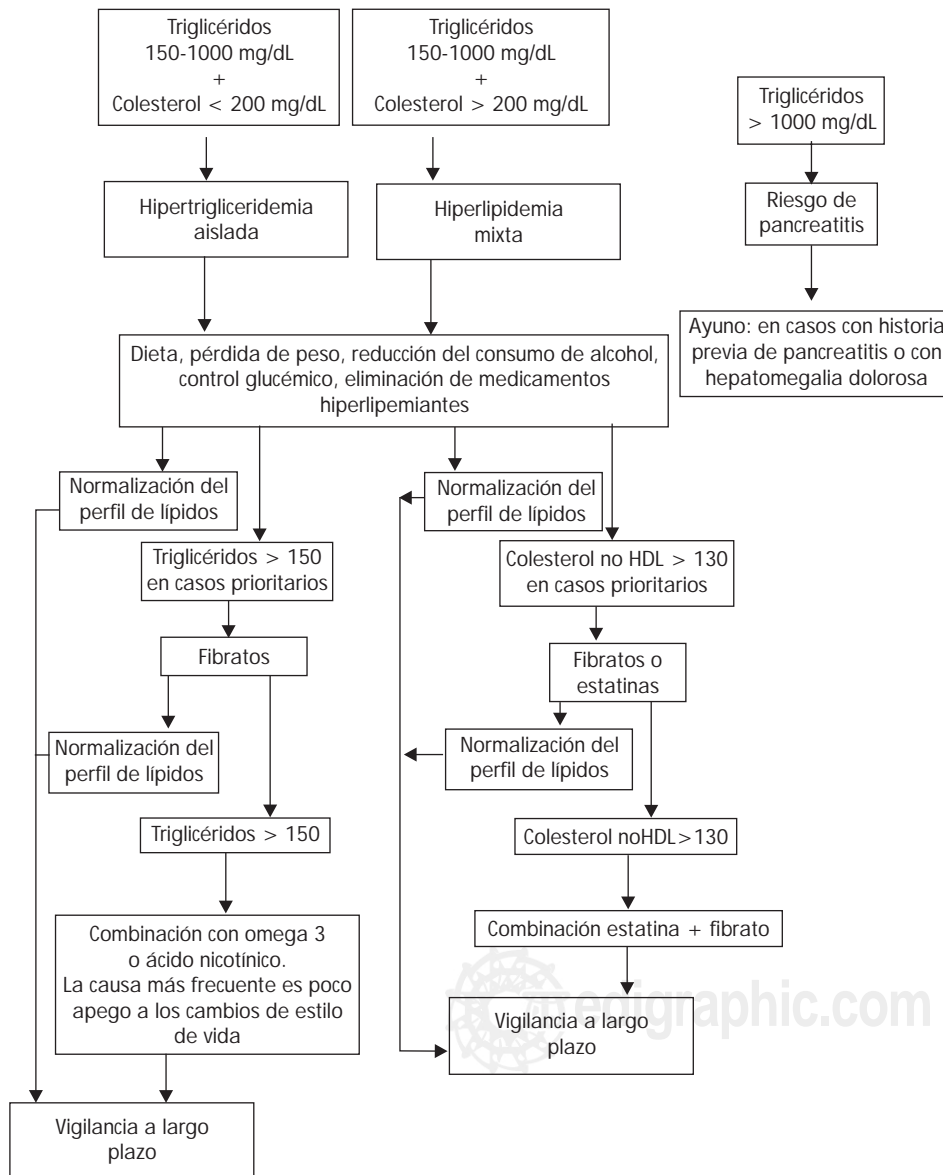


Figura 6. Abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia aislada y de las hiperlipidemias mixtas. Se identifican como condiciones que requieren tratamiento prioritario de la dislipidemia a: la cardiopatía isquémica, la insuficiencia carotídea, la insuficiencia arterial de miembros inferiores, la diabetes, la intolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, otras dislipidemias primarias (disbetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia familiar, la hipoalfalipoproteinemia familiar) si coexisten con otro factor de riesgo cardiovascular, la dislipidemia por trasplante, por síndrome nefrótico o por antirretrovirales. Individuos con un riesgo superior al 20% a 10 años al momento de su evaluación o al extrapolar su pronóstico a la edad de 60 años también serán considerados como prioritarios para recibir tratamiento.

pueden alcanzar las metas de tratamiento con cualquiera de ellas. En promedio, por cada vez que se duplique la dosis de una estatina se obtendrá una reducción adicional del 6% en la concentración de colesterol-LDL. Reducciones similares se producen en la concentración de la apoproteína B y en el colesterol total. A dosis máxima de las estatinas más potentes es posible alcanzar reducciones del colesterol LDL hasta de 60%. Las estatinas no modifican significativamente la concentración de colesterol-HDL (< 10%), la Lp(a) y la distribución de las subclases de LDL. Su efecto sobre los triglicéridos es motivo de controversia; no son útiles en la hipertrigliceridemia aislada.

Las estatinas son bien toleradas. Elevaciones transitorias de transaminasas son encontradas en 5% de los casos, particularmente en pacientes que ingieren alcohol. Por esta razón, las enzimas hepáticas deben de estar medidas durante el primer mes de tratamiento y al menos una vez al año. Casi el 2% de los pacientes presentan elevación de transaminasas mayor a 3 veces el límite superior normal, en cuyo caso la droga debe de ser discontinuada. Cerca del 0.5% desarrollan miopatía, pero menos del 0.1% cursan con rhabdomiólisis. La miopatía se presenta más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que toman ciclosporina, drogas hipolipemiantes (fibratos, ácido nicotínico), eritromicina, ciclosporina e itraconazol. El riesgo es mayor en el hipotiroidismo. En algunos pacientes anticoagulados se ha reportado que puede potenciar el efecto de la warfarina por lo que se recomienda que el tiempo de protrombina sea medido frecuentemente.

La ezetimiba, las resinas y el ácido nicotínico son fármacos de segunda elección. La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol en el intestino.⁵² Reduce 15% la concentración de colesterol, sin embargo, sus efectos se potencian al combinarlo con una estatina. Su empleo como monoterapia está indicado en casos cuyo colesterol LDL basal no sea 15% mayor de la meta de tratamiento; esta indicación puede ser considerada en casos que han tenido o tienen riesgo de presentar efectos adversos con las estatinas (ej. uso concomitante de otros fármacos). Al combinarla con una estatina a dosis baja, su uso permite alcanzar reducciones en el colesterol LDL similares a las esperables con las dosis máximas de la estatina. Su combinación hace posible que pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, que no alcanzaban las metas de tratamiento con las dosis máximas de las estatinas más potentes, puedan lograr concentraciones de colesterol LDL menores de 100 mg/dL. Su perfil de seguridad es bueno. No tiene efectos adversos significativos.

Por otra parte, las resinas inhiben la absorción de las sales biliares. La respuesta a estos medicamentos es variable y relacionada con la cantidad administra-

da; a dosis máxima disminuyen el colesterol LDL en 15-25%. Causan efectos adversos digestivos; por ello pocas veces es posible alcanzar la dosis máxima. Además aumentan la concentración de triglicéridos; están contraindicadas como monoterapia en pacientes con niveles de triglicéridos mayores a 500 mg/dL. Siempre deben prescribirse estos medicamentos iniciando con dosis bajas y el objetivo es alcanzar efecto terapéutico con el mínimo de reacciones adversas. Su efecto adverso más común es la constipación, la cual se presenta hasta en un 40% de los pacientes, sin embargo este problema puede ser minimizado por la ingestión de abundante líquido y fibra soluble. También puede presentarse esofagitis de reflujo y dispepsia. Los secuestradores de ácidos biliares tienen la posibilidad de ligarse a cualquier otro fármaco y con ello disminuir su concentración sérica. Para evitar interferir con la absorción de otros fármacos es recomendable tomar los medicamentos una hora antes o 3 horas después de las resinas.

Finalmente, el ácido nicotínico es una vitamina hidrosoluble del complejo B que ejerce efecto hipolipemiente cuando es dado a dosis muy por encima del requerimiento vitamínico diario. El ácido nicotínico disminuye la producción de VLDL y por consiguiente los niveles de IDL y LDL. Debido a que disminuye tanto triglicéridos (20 a 50%) como colesterol (10 a 25%) se utiliza tanto en el tratamiento de la hipercolesterolemia como de la hipertrigliceridemia. Además incrementa los niveles de HDL, probablemente por una disminución en su metabolismo. El ácido nicotínico es la única droga que disminuye significativamente los niveles de Lp (a). Sin embargo, su utilidad es limitada por la alta frecuencia con que se observan sus efectos colaterales. Éstos son menos comunes con las presentaciones de acción prolongada, con lo que disminuye la magnitud de los efectos adversos.

Se recomienda administrar 30 minutos antes, una tableta de aspirina para adultos (325 mg). Cuando se inicia la terapia o cada vez que se incrementa la dosis puede causar efectos colaterales, los cuales son secundarios a vasodilatación mediada por prostaglandinas. Para alcanzar el efecto terapéutico esperado se necesita una dosis de 1.5 a 3 gramos al día; sin embargo se inicia a dosis bajas (125 mg/d) y se incrementa la dosis cada semana. Frecuentemente se requieren dosis iguales o mayores a 4 gramos para alcanzar descensos significativos de colesterol-LDL. Sin embargo, su empleo a dosis bajas (1 g/día), combinado con dosis bajas de una estatina permite alcanzar reducciones significativas de colesterol-LDL. Sus efectos adversos son frecuentes y muchos pacientes no toleran el fármaco. Además de la hiperemia cutánea, los efectos adversos incluyen molestias abdominales, náuseas, sequedad de la piel y en ra-

ras ocasiones visión borrosa. El ácido nicotínico puede alterar los niveles séricos de ácido úrico, glucosa, amino-transferasas y fosfatasa alcalina.

b. Fármacos de elección en la hiperlipidemia mixta:

Las estatinas y los fibratos son los fármacos de primera elección. Con frecuencia es necesario su uso combinado. La información clínica de los fibratos se describe en los fármacos útiles para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Es una práctica común iniciar una estatina si el colesterol es de mayor magnitud que los triglicéridos. En caso contrario, se inicia el tratamiento con un fibrato. Sin embargo, un alto porcentaje de los casos no alcanzan la normalización del colesterol no HDL y de los triglicéridos. El empleo combinado de fibratos y estatinas se asocia a un mayor riesgo de miopatía; por ello, la combinación está contraindicada en casos con factores de riesgo para el desarrollo de miopatía (hipotiroidismo, insuficiencia renal, empleo de ciclosporina, eritromicina o itraconazol). Se recomienda la medición de la concentración de la creatinina en los primeros 10 días de tratamiento y en las visitas subsecuentes. El uso de estatinas y fibratos en días alternos tiene una eficacia similar a la observada con el empleo diario de ambos fármacos.⁵³ Se ha propuesto que el esquema en días alternos se asocia a menor riesgo de efectos adversos, sin embargo, los estudios no han tenido el tamaño de muestra suficiente para demostrarlo. Esta forma de administración se recomienda ya que resulta en un menor gasto.

El ácido nicotínico es útil en estos casos, sin embargo se considera de segunda elección. También puede ser usado en combinación con una estatina.

c. Fármacos de elección en la hipertrigliceridemia aislada:

La base del tratamiento de la hipertrigliceridemia es la dieta y alcanzar el peso ideal. La suspensión de la ingesta de alcohol, la reducción del consumo de azúcares simples y grasas son las metas fundamentales del tratamiento. Sin embargo, con frecuencia no es posible alcanzar su normalización con estas medidas. Se recomienda el tratamiento farmacológico en pacientes con cardiopatía isquémica, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura, y colesterol-HDL < 35 mg/dL y en aquéllos debidos a etiologías primarias. La causa más frecuente de falla al tratamiento es el abandono de la dieta, aun en pacientes tratados con fármacos.

Los fibratos son los fármacos de primera elección. Este documento no recomienda a las estatinas como fármaco de primera elección para la hipertrigliceridemia aislada, debido a su reducida capacidad para normalizar los triglicéridos. Existen 6 fibratos disponibles en México. Una revisión extensa de la farmacología de estos fármacos está fuera del alcance de este documento; se recomienda consultar

diversas revisiones del tema.⁵⁴ El efecto clínico principal de estos medicamentos es modificar la concentración y la composición de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL). Como resultado, la concentración de triglicéridos en ayuno y post-prandial disminuyen. Están indicados en el tratamiento de la disbetalipoproteinemia, hiperlipidemias mixtas, dislipidemias secundarias a diabetes, resistencia a la insulina o daño renal o cualquiera otra que se caracterice por acúmulo de estas lipoproteínas. Los fibratos son poco útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia. En población general, el colesterol de LDL baja de 10 a 25%. La reducción del colesterol-LDL es mínima en pacientes con hipercolesterolemia. La reducción del colesterol-LDL es significativamente mayor en pacientes con dislipidemias mixtas. En pacientes con hipertrigliceridemia moderada a severa puede observarse un aumento transitorio del colesterol-LDL, al corregirse la concentración de triglicéridos. Sin embargo, el aumento se corrige en 4 a 6 semanas y es debido a un incremento de la conversión de las VLDL en LDL, el cual es consecuencia de un aumento de la actividad de la lipasa lipoproteica. A diferencia de las estatinas, los fibratos cambian la distribución de las subclases de LDL disminuyendo la proporción representada por las LDL pequeñas y densas, sin embargo, este hallazgo es poco relevante si la concentración total de las LDL no se modifica. Los fibratos aumentan la concentración del colesterol-HDL debido principalmente a la reducción de los triglicéridos séricos. En pacientes con hipoalfalipoproteinemia aislada el colesterol-HDL aumenta 15-20%.

Además de sus efectos sobre los lípidos séricos, los fibratos tienen otras acciones que pueden modificar la progresión de una placa de ateroma. Sus efectos pleiotrópicos son similares a lo descrito con las estatinas. Los resultados del estudio VA-HIT son prueba de su capacidad para reducir mortalidad cardiovascular. En él se incluyeron individuos con cardiopatía isquémica, menores de 74 años, con triglicéridos ≤ 300 mg/dL, colesterol LDL ≤ 140 mg/dL y colesterol HDL ≤ 40 mg/dL. El empleo de un fibrato se asoció a una reducción de 22% en la mortalidad cardiovascular. Su efecto benéfico se observó principalmente en sujetos con resistencia a la insulina. Otros estudios (como el BIP) no han observado modificaciones significativas en la mortalidad cardiovascular, probablemente por la inclusión de casos con colesterol LDL alto.

Los fibratos reducen la concentración de triglicéridos aumentando la eliminación y disminuyendo la producción de algunas de las lipoproteínas que los transportan. Estos fármacos ejercen sus efectos al unirse al receptor nuclear PPAR α (receptor activado por los inductores de la proliferación de los peroxisomas α).

Los efectos adversos son poco frecuentes, se presentan en el 5% de los pacientes y principalmente están constituidos por molestias gastrointestinales (náusea, males-

tar abdominal). Otros efectos adversos son: prurito, urticaria y dolor muscular. Pueden ser causa de elevaciones plasmáticas de la enzima muscular creatincinasa, principalmente en aquellos pacientes con insuficiencia renal, ya que los derivados del ácido fibríco son eliminados en forma casi completa como glucurónidos a través del riñón. En algunos casos, el daño muscular puede ser grave (rabdomiólisis), sin embargo esto se observa con el uso concomitante de otros fármacos que causan daño muscular como las estatinas, el ácido nicotínico o en patologías como el hipotiroidismo y la insuficiencia renal. Pueden alterar las pruebas de función hepática y al clofibrato se le ha atribuido la propiedad de aumentar la actividad litogénica de las vías biliares. Puede potenciar los efectos de la warfarina en pacientes anticoagulados, por lo que se debe de monitorizar en forma periódica el tiempo de protrombina.

Fármacos de segunda elección son el ácido nicotínico y los ácidos grasos omega 3. El mecanismo de acción de los ácidos grasos omega 3 se basa en su capacidad para inhibir la síntesis y/o secreción de los triglicéridos en el hígado. Para observar este efecto se requiere consumir al menos 4 gramos al día, dosis que difícilmente se alcanza con el consumo de su fuente natural, el pescado. Por ello, cuando se utilicen con este fin deben administrarse en dosis farmacológicas. Durante los últimos años, el empleo de omega 3 ha sido motivo de controversia. Utilizados a dosis altas pueden reducir la concentración de triglicéridos 20-40%. Al igual que sucede con los fibratos, puede observarse un aumento temporal del colesterol-LDL en pacientes hipertriglicéridémicos. A las dosis útiles, el principal efecto colateral es halitosis. Puede existir disminución de la agregabilidad plaquetaria. Pueden ser utilizados como complemento de un fibrato en pacientes en que no se alcancen las metas terapéuticas deseadas.

d. Tratamiento farmacológico de la hipoalfalipoproteinemia

El tratamiento más eficaz de las concentraciones bajas de colesterol-HDL es reducir la cifra de triglicéridos. En promedio, 6 a 12 semanas después de normalizar este parámetro, el colesterol-HDL alcanza sus concentraciones normales. Sin embargo, en los casos con triglicéridos normales el tratamiento farmacológico ofrece pocos beneficios. En ellos, la eliminación de factores que afectan este parámetro es el tratamiento de elección.

La suspensión del tabaquismo, el inicio gradual de ejercicio isotónico y evitar medicamentos que reducen el colesterol-HDL son la base del tratamiento. En caso de no obtenerse los resultados deseados, el empleo de fármacos es controversial. En el ATPIII no se recomienda su empleo en pacientes sin cardiopatía isquémica. En la prevención secundaria se recomienda reducir el colesterol-LDL para mejorar la relación colesterol/colesterol-HDL. Los fi-

bratos y en especial el ácido nicotínico, aumentan aproximadamente en 10% el colesterol-HDL. Las estatinas tienen poco efecto sobre dicho parámetro.

XIV. TRATAMIENTO DE CONDICIONES ESPECIALES

a. Hipertriglicéridemias extremas:

En casos en que los triglicéridos séricos estén por arriba de 1,000 mg/dL, el tratamiento debe reducir su concentración por debajo de este límite en el menor tiempo posible. De hecho, se considera una urgencia médica, debido al riesgo de desarrollar una pancreatitis. Pacientes con eventos previos de pancreatitis o con hepatomegalia dolorosa tienen un riesgo mayor de tener una pancreatitis aguda a corto plazo. La manera más práctica para corregir esta anomalía es el ayuno. Se suprime la ingesta de azúcares y grasas y se administra por vía oral o endovenosa líquidos y electrolitos. Para ello, no deben ser utilizadas soluciones glucosadas. En promedio, se requiere de un ayuno de 24 a 48 horas para eliminar el riesgo de una pancreatitis. En pacientes de alto riesgo y en personas con diabetes se recomienda su hospitalización. El empleo de dosis altas de vitamina E (1,200 mg/d) disminuye el riesgo de tener pancreatitis por hipertriglicéridemia. En los individuos conscientes de los riesgos e instruidos para seguir una dieta adecuadamente, se puede realizar el ayuno en su domicilio durante 24 horas seguido del consumo de una dieta cuyo contenido de grasas y azúcares simples sea menor del 10% de las calorías totales respectivamente. Para ello, se elimina el consumo de frutas y almidones, sustituyéndolos por vegetales verdes, los alimentos deben ser cocidos, crudos o asados y se puede consumir carne libre de grasa. La adherencia a una dieta de este tipo se limita a unas cuantas semanas, en la mayoría de los casos. En cuanto la cifra de triglicéridos sea menor de 500 mg/dL, la normalización de la dieta y la prescripción de un fibrato es la conducta habitual. Otras medidas utilizadas en sujetos con quilomicronemia son la plasmaféresis, la alimentación parenteral y el empleo combinado de dieta con dosis altas de ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos de cadena media. Estas alternativas terapéuticas deben ser utilizadas en centros especializados y se requiere llegar a ellas en pocos casos.

b. Diabetes:

El tratamiento debe complementarse con un control glucémico adecuado. La persistencia de la hiperglucemia es causa frecuente de que las metas de tratamiento no sean alcanzadas y de la adición de más de un fármaco hipolipemiante. Sin embargo, no debe retrasarse el inicio de un hipolipemiante por tratar de normalizar la glucemia; am-

bas estrategias deben iniciarse simultáneamente. Algunos medicamentos hipoglucemiantes tienen efectos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, sin embargo éstos son de poca magnitud e insuficientes para alcanzar las metas de tratamiento. Es recomendable alcanzar un colesterol LDL < 100 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL y colesterol HDL > 40 mg/dL en todo paciente con diabetes. Las mismas metas son aplicables en niños y adolescentes.

c. Edad mayor de 70 años:

Estudios con estatinas han demostrado que el beneficio del tratamiento hipolipemiente se extiende a personas mayores de 70 años. Incluso, la reducción del riesgo absoluto es mayor en este grupo de edad. Los principios del tratamiento son los mismos que para el resto de la población

d. Niños y adolescentes:

El manejo de las dislipidemias se basa en el tratamiento farmacológico en todo prepúber. Estudios recientes han demostrado que es una alternativa útil y segura; no modifica la velocidad de crecimiento o la aparición de los caracteres sexuales. Sin embargo, no es suficiente para alcanzar las metas de tratamiento en casos con hipercolesterolemia familiar o hipertrigliceridemia severa. El uso de fármacos ha sido evaluado a períodos cortos e insuficientes para evaluar su seguridad a largo plazo. Por ello, su empleo antes de la pubertad es motivo de controversia. Este consenso recomienda retrasar el inicio de estatinas o fibratos hasta la pubertad.

XV. CONCLUSIONES

El tratamiento de las dislipidemias es una alternativa útil y segura en la prevención del infarto del miocardio y otras manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, sin embargo, para obtener los resultados deseados, su prescripción e intensidad deben adecuarse a la magnitud de riesgo cardiovascular al cual está expuesto cada individuo. Cada día se dispone de medicamentos más potentes que permitirán que un porcentaje mayor de pacientes alcance las metas del tratamiento. Pese a ello, no debe olvidarse que la dieta, el ejercicio, la suspensión del tabaquismo y de otros medicamentos que alteren el perfil de lípidos son medidas complementarias indispensables para alcanzar las metas del tratamiento a largo plazo.

Las recomendaciones aquí presentadas están adaptadas a las características de la población mexicana. Se hace énfasis en la importancia de hacer un diagnóstico etiológico de las dislipidemias. La identificación de la causa ayuda a estimar el riesgo cardiovascular y predecir la respuesta al tratamiento. Las recomendaciones dan prioridad a las condiciones más comunes en México y tienen un sentido social, al limitar el tratamiento farmacológico sólo a

condiciones con alto riesgo cardiovascular. Aspectos socioeconómicos, con frecuencia limitan su empleo; el juicio clínico debe ser empleado en cada caso antes de indicar un medicamento costoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ira Tabas. Cholesterol in health and disease. *J Clin Invest* 2002; 110: 583-590.
2. Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 1999; (Suppl 1): S3-S8.
3. Posadas-Romero C, Tapia-Conyer R, Lerman-Garber I et al. Cholesterol levels and prevalence of hypercholesterolemia in a Mexican adult population. *Atherosclerosis* 1995; 118: 275-284.
4. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Ríos JM, Gómez PFJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepúlveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nation wide survey. *J Lipid Research* 2001; 42: 1298-1307.
5. Lerman-Garber I, Rull Rodrigo JA. Epidemiology of diabetes in Mexico and associated coronary risk factors. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 369-373.
6. Perez-Mendez O, Luc G, Posadas-Romero C. Low concentrations of high-density lipoproteins (HDL) in plasma and coronary artery disease. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70: 312-321.
7. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Together with members of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
8. 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 cholesterol. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
9. International Atherosclerosis Society. *Harmonized clinical guidelines on prevention of atherosclerotic vascular disease 2003*.
10. American College of Physicians. Guidelines for using serum cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels as screening test for preventing coronary heart disease in adults. *Ann Intern Med* 1996; 124: 514-517.
11. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. On behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121-161.
12. De Backer G, Ambrosioni E, Barch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
13. American Academy of Pediatrics. Cholesterol in Childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-149.

14. Barter PJ, Brewer B, Chapman J et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein: A Novel Target for Raising HDL and Inhibiting Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 160-167.
15. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B-12B.
16. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR et al. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis*. 2000; 153: 263-272.
17. Lloyd-Jones D, Wilson P, Larson M et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1966-1972.
18. Anderson KM, Castelli W, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-2180.
19. Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without the use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 449-502.
20. Rubies-Prat J, Reverter JL, Senti M et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1081-1086.
21. Aguilar-Salinas CA, Delgado A, Gómez-Pérez FJ. The advantages of using non-HDL cholesterol in the diagnosis and treatment of dyslipidemias (letter). *Arch Intern Med* 2002; 162: 102-106.
22. Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-2033.
23. Sanchez-Castillo C, Velázquez-Monroy O, Berber A et al. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003; 11: 442-451.
24. Hernández OA, Monter G, Zamora J et al. Association of visceral fat with coronary risk factors in a population-based sample of postmenopausal women. *In J Obesity* 2002; 26: 33-39.
25. Durrington P. Dyslipidemia. *Lancet* 2003; 362: 717-731.
26. Aguilar-Salinas CA. Hipercolesterolemia familiar. *Revista de Investigación Clínica* 2001; 53: 254-265.
27. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105-112.
28. Hansen P. Familial defective apolipoprotein B-100. *Danish Med Bull* 1998; 45: 370-382.
29. Robles-Osorio L, Ordóñez ML, Aguilar-Salinas CA, Aurón-Gómez M, Tusié-Luna MT, Gómez-Pérez FJ, Rull-Rodrigo JA. Familial hypercholesterolemia due to a ligand-defective apolipoprotein B-100. First case-report in a Mexican family. *Archives of Medical Research* 2003; 34: 70-75.
30. Hopkins P, Heiss G, Ellison C, Province M, Pankow J, Eckfeldt J, Hunt S. Coronary artery disease in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Circulation* 2003; 108: 519-523.
31. Valles V, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rojas R, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. Apolipoprotein B and AI distribution in the Mexican urban adults: Results of a Nation-Wide Survey. *Metabolism* 2002; 51: 560-568.
32. Austin M, McKnight B, Edward K et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20 year prospective study. *Circulation* 2000; 101: 2777-2782.
33. Sniderman AD, Castro-Cabezas M, Riblata J, Carmena R, de Bruin TWA, de Graaf J, Erkelens DW, Humphries SE, Masana L, Real JT, Talmud PJ, Taskinen MR. A proposal to redefine familial combined hyperlipidemia-Third workshop on FCHL. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 71-73.
34. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Franco A, Olaiz G, Sepúlveda J, Rull JA. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: Resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Pública de México* 2002; 44: 546-553.
35. Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors-The Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997; 2: 237-242.
36. Mahley RW, Huang Y, Rall S. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res* 1999; 40: 1933-1949.
37. Aguilar CA, Botet JP, Ordovas JM, Talavera G, Guillén LE, Barriguete JA, Leco ME, González-Barranco J, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. The apolipoprotein E4 allele is not associated with an atherogenic lipid profile in a Native-American population following its traditional lifestyle. *Atherosclerosis* 1999; 142: 409-414.
38. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
39. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. 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.
40. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1353.
41. The Decode Study Group on Behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all cause and cardiovascular and noncardiovascular disease. *Diabetes Care* 2003; 26: 688-696.
42. Lakka H, Laaksonen D, Lakka T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
43. Girman C, Rhodes T, Mercuri M et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-141.
44. Hennekens C, D'Agostino R. Global risk assessment for cardiovascular disease and astute clinical judgement. *Euro Heart J* 2003; 24: 1899-1903.

45. Robins S, Bloomfield Rubins H, Faas F, Schaefer E, Elam M, Anderson J, Collin D on behalf of the VA-HIT Study Group. Insulin resistance and cardiovascular events with low, HDL cholesterol. *Diabetes Care* 2003; 26: 1513-1517.
46. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
47. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-1451.
48. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S68-S71.
49. The National Academy of Sciences. Dietary references in takes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and aminoacids 2002. Disponible en www.nap.edu/openbook/03090085373
50. Jenkins D, Kendall C, Marchie A et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-Reactive protein. *JAMA* 2003; 290: 502-510.
51. Davignon J. The cardioprotective effect of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 27-35.
52. Bruckert E, Giral P, Tellier P et al. Perspectives in cholesterol therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003; 107: 3124-3128.
53. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF, Kontopoulos AG. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 608-613.
54. Fruchart JC. The science behind statins and fibrates. *Int J Clin Pract* 2002; (Suppl) 132: 11-16.