

1. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS DISLIPEMIAS

1.1. Anamnesis

a) *Tipo de dislipemia, edad de aparición y tiempo de evolución*

Ciertas dislipemias se pueden diferenciar por la edad de aparición. Interrogar específicamente sobre los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL, utilizando valores de corte actualizados para estimar el momento de inicio de la dislipemia y confirmando que antes de esa fecha las cifras eran normales. *Clase I, nivel de evidencia B.*

b) *Características específicas de las dislipemias*

Dado que algunas dislipemias pueden acompañarse de signos y síntomas específicos, se debe interrogar sobre antecedentes de tendinitis o xantomatosis tendinosa (hipercolesterolemias), xantomatosis eruptivas (hipertrigliceridemias y dislipemias combinadas), resección quirúrgica de xantelasmas (hipercolesterolemias), dolores abdominales recurrentes (pancreatitis en las hipertrigliceridemias severas) y patología oftalmológica (*lipemia retinalis* en las hipertrigliceridemias muy severas). *Clase I, nivel de evidencia B.*

c) *Antecedentes personales de patología vascular*

El enfoque diagnóstico y terapéutico de un paciente con dislipemia está influido por el nivel global de riesgo cardiovascular. (1, 2) Para estimarlo, se debe interrogar acerca de la presencia de otros factores de riesgo vascular (véase 1.2.2.b), de manifestaciones de enfermedad aterosclerótica, incluso en forma subclínica (véase 1.2.2.c), y de la edad de aparición de estas manifestaciones (enfermedad vascular precoz). *Clase I, nivel de evidencia B.*

d) *Antecedentes personales de patologías asociadas*

En los pacientes dislipémicos frecuentemente se observa asociación de ciertas patologías. Por tal motivo se recomienda investigar el antecedente de síndrome metabólico, diabetes mellitus, esteatosis hepática, síndrome de apnea-hipopnea del sueño e hiperuricemia. (3) *Clase I, nivel de evidencia B.*

e) *Antecedentes familiares*

Las dislipemias y sus manifestaciones pueden tener un agrupamiento familiar. Se puede construir un genograma en el cual se indique la presencia de dislipemia, de enfermedad aterosclerótica y su edad de aparición en los familiares de primer grado. Esto permitirá también detectar otros candidatos para evaluar en esa familia. Establecer si hay concordancia entre los niveles de exposición a factores de riesgo y la aparición de enfermedad aterosclerótica. (4) *Clase I, nivel de evidencia C.*

f) *Estilo de vida*

Se debe evaluar la ingesta de alcohol y si el paciente es un fumador actual (algún cigarrillo en el último

mes) o si es un ex fumador. En ambos casos se cuantifica el grado de exposición activa al cigarrillo en paquetes/año multiplicando los años de tabaquismo por el número de paquetes fumados. Se deben consignar otras formas de exposición al tabaco: pasivo, pipa, cigarro. En las personas que continúan fumando es importante establecer un plan de cesación del hábito que tenga en cuenta la motivación y el grado de dependencia mediante los cuestionarios desarrollados para tal fin. Se debe estimar la frecuencia semanal de actividad física, el tiempo, la intensidad y el tipo de ejercicio. Recoger datos acerca de alimentación: cantidad, calidad, distribución y saciedad. Preguntar si la prescripción dietética está supervisada por un profesional y determinar si existe relación entre las modificaciones del estilo de vida y el perfil lipídico. *Clase I, nivel de evidencia C.*

g) *Causas secundarias de dislipemias*

Es posible que la dislipemia sea una manifestación de otra enfermedad y mejore luego del control de ésta. Se debe interrogar acerca de los antecedentes personales y familiares y sobre signos y síntomas de diabetes mellitus, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, enfermedad renal, enfermedad hepática obstructiva, enfermedad de Cushing, gammapatías, etc. Es posible también que la dislipemia sea secundaria a situaciones fisiológicas como el embarazo y la menopausia o al uso de ciertas drogas como corticoides y otros esteroides, betabloqueantes, diuréticos, inhibidores de proteasas, inmunosupresores, etc. (Tabla 1). (1, 5-11) *Clase I, nivel de evidencia B.*

h) *Uso, tolerancia y eficacia de la medicación.*

Adherencia

Recoger la experiencia previa del uso de hipolipemiantes permitirá evitar aquellos fármacos que resultaron poco eficaces o que no fueron tolerados. Evaluar además en qué medida la respuesta obtenida fue la esperada para detectar a los pacientes poco respondedores (resistencia primaria y secundaria). *Clase I, nivel de evidencia C.*

La anamnesis puede complementarse mediante un cuestionario diseñado para ser respondido por el paciente antes de la entrevista.

1.2. Examen físico

a) *Antropometría*

Se deben medir el peso y la estatura para calcular el índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula: peso/cuadrado de la estatura (kg/m^2). Se considera peso saludable cuando los valores están comprendidos entre 18,5 y 24,9 kg/m^2 , sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m^2 y obesidad si los valores son superiores. (12) También se recomienda medir el perímetro de la cintura para evaluar la distribución del tejido adiposo. La medición debe realizarse en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca, con el paciente en espira-

Tipo	Causas	CT	TG	C-HDL
Adquiridas	Dieta con exceso de:			
	- grasas saturadas y colesterol (5, 6)	↑		
	- ácidos grasos <i>trans</i> (6)	↑		↓
	- hidratos de carbono (> 60% VCT) (1, 6)		↑	↓
	- alcohol (1, 5)		↑	
	- azúcares y carbohidratos refinados (6)		↑	
	Sobrepeso, obesidad (1, 5, 6)	↑ o N	↑	↓
	Inactividad física (1, 6)		↑	↓
	Tabaquismo (1)		↑	↓
Embarazo (7)	↑	↑		
Secundarias	Diabetes mellitus tipo 2 (1, 5)	↑ o N	↑	
	Hipotiroidismo (5)	↑	↑	
	Enfermedad hepática			
	- Obstructiva (colestasis) (5)	↑		
	- Hepatoma (5)	↑		
	- Hepatitis (5)		↑	
	Enfermedad renal			
	- Insuficiencia renal crónica preterminal (8)		↑	↓
	- Hemodiálisis (8)	↓ o N	↑	↓
	- Diálisis peritoneal (8)	↑	↑	↓
	- Trasplante (8)	↑	↑	
	- Síndrome nefrótico (5)	↑ o N	↑	
	Porfiria aguda intermitente (5)	↑		
	Anorexia nerviosa (5)	↑		
	Síndrome de Cushing (5)	↑	↑	
	Gammapatía monoclonal (5)	↑	↑	
	Disgammaglobulinemias (5)		↑	
	Drogas			
	- estrógenos orales (1,5)		↑	↑
	- inhibidores de proteasas (9)	↑	↑	
	- corticoides (5)		↑	↑
	- β-bloqueantes (5)		↑	
	- tiazidas (5)	↑	↑	
	- isotretinoína (5)		↑	
	- testosterona (10)	↑		↓
	- ciclosporina (10)	↑		
	- rapamicina (10)		↑	
	- colestiramina (11)		↑	
	- probucol (11)			↓
	Acromegalia (5)		↑	
	Déficit aislado de hormona del crecimiento (5)	↑	↑	
	Lipodistrofias (5)		↑	
	Enfermedad por almacenamiento de glucógeno (enfermedad de von Gierke) (5)		↑	
Hipertrigliceridemia (11)			↓	
Lupus eritematoso sistémico (5)		↑		
Estrés (5)		↑		

Tabla 1. Causas adquiridas y secundarias de dislipemia

ción y ambos brazos al costado del cuerpo. Se considera normal cuando el perímetro de la cintura se encuentra por debajo de 94 cm en hombres y de 80 cm en mujeres. Valores superiores a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres definen obesidad abdominovernal. (3) *Clase I, nivel de evidencia B.*

b) *Signos característicos de las dislipemias*

Si bien no son frecuentes, su presencia orienta hacia alguna alteración lipídica. (13) Los xantomas son depósitos de lípidos en partes blandas y, según su evolución, pueden clasificarse en crónicos, intermedios y agudos. Entre los crónicos se encuentran los tendinosos, los planos, los subperiósticos, los tuberosos, los xantelasmas y el gerontoxón (arco corneano). Los xantomas tendinosos se observan con más frecuencia en el tendón de Aquiles, aunque también pueden hallarse en los tendones del dorso de las manos y de la rótula. Todos los xantomas crónicos son característicos pero no patognomónicos de la hipercolesterolemia y están relacionados con la duración y la severidad de ésta. En los pacientes portadores de la forma homocigota de la hipercolesterolemia familiar (HF; 1:1.000.000), los xantomas suelen aparecer en la primera década de la vida, mientras que se presentan más tardíamente o pueden faltar en casi un 50% de los casos con la forma heterocigota de dicha enfermedad. También pueden hallarse en la cirrosis biliar primaria. Los xantomas de evolución intermedia son los tuberosos, los tuberoeruptivos y la *striata palmaris*. Pueden encontrarse en la HF y en la disbetalipoproteinemia. Los xantomas agudos o eruptivos, junto con la *lipemia retinalis*, pueden observarse en las hipertrigliceridemias muy severas. En algunos pacientes con resistencia a la insulina puede observarse un collar de papilomas hiperpigmentados en el cuello y *acantosis nigricans* que suele asociarse con hipercolesterolemia combinada. *Clase I, nivel de evidencia B.*

c) *Hipertensión arterial y patología vascular*

Durante el examen físico se debe medir la presión arterial y examinar el árbol arterial a nivel carotídeo, aórtico, renal y de los miembros, en busca de soplos vasculares y alteraciones del pulso (déficit, arritmias y asimetrías) para poner en evidencia la presencia de afecciones cardiovasculares. El examen neurológico permitirá descubrir secuelas de enfermedad vascular cerebral. *Clase I, nivel de evidencia B.*

d) *Causas de dislipemias secundarias*

Se deben buscar manifestaciones de las enfermedades que pueden cursar con alteraciones lipídicas como epifenómeno: sobrepeso, obesidad abdominovernal, edemas (síndrome nefrótico), bocio, rodete miotónico o mixedema (alteraciones tiroideas), ictericia (colestasis), microangiopatía y disautonomía (diabetes mellitus), eritemas y artritis (lupus eritematoso sistémico), estrías cutáneas (enfermedad de Cushing), etc. *Clase I, nivel de evidencia B.*

1.3. Estudios bioquímicos

Se requiere que el laboratorio posea precisión, estandarización en los procesos y que genere un informe que le permita al médico realizar la clasificación correcta del riesgo del paciente. En el diagnóstico de las dislipemias se deben tener en cuenta las etapas preanalítica, analítica y posanalítica del estudio bioquímico.

a) *Condiciones para realizar un estudio de lípidos y lipoproteínas* (14)

- *Ayuno y toma de muestra:* el perfil de lípidos y lipoproteínas debe realizarse con un ayuno de 12 horas que asegure un estado posabsortivo, lo cual es imprescindible para la determinación de triglicéridos. Durante este período, el paciente puede ingerir agua. Debe permanecer en reposo 5 minutos antes de la extracción y el lazo no deberá aplicarse por más de un minuto.
- *Estado metabólico estable:* en caso de enfermedades infecciosas o metabólicas agudas, de infarto agudo de miocardio transcurridas 24 horas del evento o después de una intervención quirúrgica, se producen alteraciones cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas. La sugerencia es realizar el estudio de lípidos dos meses después de superadas las situaciones antes mencionadas. En un evento coronario agudo o ante procedimientos de intervención coronaria, los resultados bioquímicos son representativos sólo si la toma de la muestra se realiza dentro de las primeras 24 horas de sufrido el evento.
- *Dieta y estilo de vida:* el paciente debe mantener su dieta habitual. Si consume alcohol, no es necesario que suspenda el consumo, pero si no lo hace habitualmente, debe abstenerse de ingerirlo 24 horas antes del estudio. Debe mantener un peso estable durante las 2 semanas previas. El consumo de tabaco, así como el ejercicio físico, también deben ser representativos de su estilo de vida. No se debe suspender la medicación habitual.
- *Variabilidad de los valores lipídicos:* el error total en la determinación de un parámetro bioquímico depende de la variabilidad biológica propia de cada individuo y de la variabilidad analítica de la medición. Esta última comprende la imprecisión, relacionada con la reproducibilidad, y el *bias*, relacionado con la exactitud. En la Tabla 2 se informan la variabilidad biológica y los valores de imprecisión, el *bias* y el error total, los cuales es deseable no superar. (15) Con la finalidad de minimizar el error total, se recomienda realizar dos determinaciones con un intervalo de 14 días, de preferencia en el mismo laboratorio.
Clase I, nivel de evidencia B.

b) *Perfil básico de lípidos y lipoproteínas*

En todos los adultos mayores de 20 años, el primer estudio debe comprender las siguientes determinacio-

	Variabilidad biológica	Especificaciones deseables		
	CV (%)	Imprecisión (%)	Bias (%)	Error total (%)
Triglicéridos	20,9	10,5	10,7	27,9
Colesterol total	6,0	3,0	4,0	9,0
Colesterol LDL	8,3	4,2	6,8	13,6
Colesterol HDL	7,1	3,6	5,2	11,1

Tabla 2. Variabilidad biológica y analítica de los parámetros lipídicos y lipoproteicos

nes: triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Sus valores de referencia son: (1)

Triglicéridos

Deseable	< 150 mg/dl
Intermedio	150-199 mg/dl
Alto	200-499 mg/dl
Muy alto	≥ 500 mg/dl

Clase I, nivel de evidencia B.

Colesterol total

Deseable	< 200 mg/dl
Intermedio	200-239 mg/dl
Alto	≥ 240 mg/dl

Clase I, nivel de evidencia A.

Colesterol LDL

Deseable	< 100 mg/dl
Cercano al deseable	100-129 mg/dl
Intermedio alto	130-159 mg/dl
Alto	≥ 160 mg/dl

Clase I, nivel de evidencia A.

Colesterol HDL

Deseable	≥ 40 mg/dl
----------	------------

Clase I, nivel de evidencia B.

- **Colesterol LDL:** la fórmula de Friedewald puede utilizarse si el valor de concentración de triglicéridos es < 200 mg/dl. Con triglicéridos entre 200 y 400 mg/dl, la fórmula puede dar origen a valores distorsionados. Con triglicéridos superiores a 400 mg/dl, la fórmula no debe utilizarse y es imprescindible el empleo de un método analítico. (16) La precipitación selectiva con polivinilsulfato es el método más utilizado en los laboratorios clínicos. El uso de los métodos analíticos permite calcular el colesterol VLDL (valor deseable ≤ 30 mg/dl), de mayor utilidad cuando la calidad de las lipoproteínas se aleja de una composición nativa. *Clase I, nivel de evidencia B.*
- **Colesterol HDL:** los métodos recomendados para los laboratorios clínicos son la precipitación selectiva y el método homogéneo totalmente automatizado. (16) *Clase I, nivel de evidencia B.*

c) Determinaciones lipídicas y lipoproteicas complementarias

- **Colesterol no HDL:** representa el colesterol de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, al-

gunas de las cuales se consideran aterogénicas. Es un parámetro secundario para la decisión del tratamiento de pacientes con triglicéridos ≥ 200 mg/dl. La determinación del colesterol no HDL no requiere imprescindiblemente ayuno de 12 horas. Se calcula a partir de la diferencia entre el colesterol total y el colesterol HDL. El valor de referencia depende de la categoría de riesgo definida en base al colesterol LDL (colesterol LDL + 30 mg/dl). (1) *Clase I, nivel de evidencia C.*

- **Electroforesis de lipoproteínas:** se reserva para las muestras de sueros hipertrigliceridémicos con el objeto de detectar la presencia de quilomicrones y sus remanentes, β-VLDL y aumento de VLDL. Su evaluación es cualitativa y/o semicuantitativa y debe analizarse teniendo en cuenta los datos de triglicéridos y colesterol total. (16) *Clase I, nivel de evidencia C.*
- **Apolipoproteína B:** junto con otros parámetros, es fundamental para la identificación de la hiperapobetalipoproteinemia y de la hiperlipemia familiar combinada. Posee un elevado valor pronóstico que en ciertos grupos etarios supera al colesterol LDL. (16) Los métodos recomendados son la inmunoturbidimetría y la nefelometría automatizadas. El valor de referencia es 70-130 mg/dl. *Clase I, nivel de evidencia B.*
- **Apolipoproteína A-I:** su medida no supera la utilidad diagnóstica del colesterol HDL. Los métodos recomendados son la inmunoturbidimetría y la nefelometría automatizadas. El valor de referencia es > 120 mg/dl. (16) *Clase II, nivel de evidencia B.*
- **Lp(a):** se recomienda su determinación en hipercolesterolemia familiar para categorizar el riesgo y fijar las metas de colesterol LDL. (17) En pacientes sin hipercolesterolemia familiar y en los cuales no se han alcanzado las metas deseables, la medida de Lp(a) contribuye a modular el juicio clínico para favorecer o intensificar el uso de fármacos (1). Su medida se encuentra en evaluación por el comité de expertos del National Cholesterol Education Program. Una de las mayores dificultades metodológicas es su estandarización debido a la heterogeneidad de tamaño, por lo cual se recomiendan los métodos inmunológicos totalmente automatizados. El valor de referencia es < 30 mg/dl. *Clase I, nivel de evidencia C.*

— *Índices:*

- *Colesterol total/Colesterol HDL:* este índice, también llamado de riesgo aterogénico, permite pronosticar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Está incluido en el informe de la Tercera Comisión Especial de las Sociedades Europeas para la estimación del riesgo de eventos coronarios fatales. (18) El valor deseable es $\leq 4,5$. *Clase I, nivel de evidencia A.*
- *Colesterol VLDL/Triglicéridos:* este índice permite estimar la calidad de las VLDL. Su valor puede ser de aproximadamente 0,2 para VLDL típicas, $\geq 0,30$ para VLDL ricas en colesterol (β -VLDL) y $\leq 0,17$ para VLDL muy ricas en triglicéridos. (19) *Clase II, nivel de evidencia B.*
- Se han propuesto otros índices: *Colesterol LDL/ApoB; Triglicéridos/Colesterol HDL; Colesterol LDL/Colesterol HDL; ApoB/ApoA-I, etc.* Si bien estudios recientes han evidenciado un fuerte valor predictivo para *ApoB/ApoA-I*, (20) la utilidad de los índices y sus valores de referencia no han sido suficientemente demostrados. *Clase II, nivel de evidencia B.*

1.4. Estudios complementarios

- a) Estudios que evalúan estigmas de dislipemia:
 - Ecografía de tendones aquilianos para detectar xantomas, especialmente ante la observación de pérdida de la concavidad por encima del talón en hipercolesterolemias severas.
 - Ecografía abdominal para detectar hepatoesplenomegalia en hiperquilomicronemias.
 - Fondo de ojo para detectar lipemia retinalis en hipertrigliceridemias severas. *Clase I, nivel de evidencia C.*
- b) Estudios que evalúan causas secundarias de dislipemia y enfermedades concomitantes:
 - Polisomnografía con oximetría y saturación (síndromes de apnea-hipopnea del sueño).
 - Ecografía hepática para evaluar las características ecogénicas del parénquima hepático (esteatosis). *Clase I, nivel de evidencia C.*
- c) Estudios que evalúan la presencia de isquemia miocárdica:
 - Prueba ergométrica graduada. *Clase I, nivel de evidencia C.*
 - Estudio de perfusión miocárdica. *Clase II, nivel de evidencia C.*
- d) Estudios que evalúan la presencia de aterosclerosis subclínica:
 - No invasivos:
 - i. Examen de engrosamiento de pared arterial carótido-femoral. *Clase I, nivel de evidencia A.*
 - ii. Ecografía de la aorta abdominal. *Clase I, nivel de evidencia C.*

- Invasivos:
 - iii. Ultrasonido intravascular (IVUS). *Clase I, nivel de evidencia A.*
 - iv. Cineangiografía. *Clase I, nivel de evidencia A.*

La utilidad clínica de la resonancia magnética nuclear, la tomografía computarizada, la termografía coronaria, la angiografía coronaria, la tomografía de coherencia óptica y de la espectroscopia infrarroja no ha sido suficientemente demostrada. *Clase I, nivel de evidencia C.*

1.5. Diagnóstico de la dislipemia: interpretación de los resultados y clasificación de la dislipemia

Las dislipemias pueden clasificarse mediante diversos criterios y existe una superposición entre las clasificaciones. Éstas pueden tomar en cuenta el fenotipo lipídico o lipoproteico, el genotipo, la etiología, la patogenia o la fisiopatología. Desde el punto de vista clínico, resulta más útil clasificar las dislipemias en hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias, hiperlipemias mixtas e hipoalfalipoproteinemia. Esta clasificación está orientada al tratamiento, dado que en general los fármacos hipolipemiantes pueden clasificarse de acuerdo con su principal efecto en hipocolesterolemiantes e hipotrigliceridemiantes. Para clasificar las dislipemias, el primer paso es descartar causas adquiridas o secundarias (Tabla 1). *Clase I, nivel de evidencia C.*

Ante la presencia de hipertrigliceridemia y/o disminución del colesterol HDL, se debe buscar el diagnóstico de síndrome metabólico, que se caracteriza por alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, dislipemia, hipertensión arterial y obesidad abdominal. Los criterios diagnósticos más utilizados son los del ATP III. (3) Recientemente, la Federación Internacional de Diabetes ha definido nuevos criterios de síndrome metabólico. Éstos difieren de los del ATP III en los valores de perímetro de la cintura, que son distintos según la región geográfica y la etnia, y en los niveles de corte de glucemia, que son menores. (21) *Clase I, nivel de evidencia B.*

Una vez descartadas las dislipemias secundarias o adquiridas, las de origen primario se enfocan según el fenotipo lipídico. En la Tabla 3 (22) se presentan las características de las más frecuentes.

Entre las dislipemias primarias poco frecuentes se encuentran la hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH), que es la más aterogénica, y los síndromes de hiperquilomicronemia por deficiencia de actividad de lipoproteína lipasa o su cofactor apo C-II. En el caso de las hipoalfalipoproteinemias, las causas primarias también son poco frecuentes y pueden deberse a defectos en el gen de la apo A-I (hipoalfalipoproteinemia familiar) o a defectos en las enzimas del metabolismo lipídico (déficit familiar de lecitina: colesterol aciltransferasa, enfermedad de ojo de pescado y enfermedad de Tangier).

	Causa	Aparición de la dislipemia (edad)	Cardiopatía isquémica (edad)	Manifestaciones clínicas	Resultados bioquímicos orientativos
HC	HeFH	Nacimiento	30-50 años	Xantomas frecuentes	C-LDL > 190 mg/dl
	HP	> 20 años	> 60 años		C-LDL > 160 mg/dl
HTG	HTG familiar	Variable	Variable	Esteatosis	TG > 200 mg/dl
	HTG Poligénica	Adultos	Variable		TG > 200 mg/dl
HLP mixta	HLP familiar combinada*	> 20 años	30-50 años	Esteatosis Diabetes, obesidad e hiperuricemia	ApoB > 120 mg/dl y TG elevados
	DBL	> 40 años	30-50 años		

HC: Hipercolesterolemia. HTG: Hipertrigliceridemia. HLP: Hiperlipemia. HeFH: Hipercolesterolemia familiar heterocigota. HP: Hipercolesterolemia poligénica. DBL: Disbetalipoproteinemia.

* En la HLP familiar combinada, el fenotipo lipoproteico puede variar a lo largo del tiempo y ser diferente en los miembros de la familia.

Tabla 3. Dislipemias primarias más frecuentes (modificado de ref. 22)

2. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA

2.1. Cambios del estilo de vida

a) Plan nutricional

Objetivos

- Mantener o normalizar el peso corporal.
- Mantener los niveles de colesterol total < 200 mg/dl.
- Disminuir los niveles de colesterol LDL.
- Aumentar los niveles de colesterol HDL.
- Mantener los niveles de triglicéridos < 150 mg/dl.
- Evitar la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular.
- Disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Fórmula sintética

Valor calórico total (VCT): debe ser adecuado para mantener o alcanzar un peso saludable. (6, 12) En caso de sobrepeso u obesidad, si no se puede alcanzar el peso saludable, se apuntará a reducir y mantener un peso corporal un 5 a 10% menor del original. (12)

Hidratos de carbono: deben constituir entre el 45% y el 55% del VCT, con predominio de hidratos de carbono complejos, asociados con fibra, de bajo índice glucémico, minimizando los hidratos de carbono simples refinados, no tanto así los provenientes de vegetales y frutas. (12, 23)

Proteínas: excepto en situaciones especiales (p. ej., insuficiencia renal crónica), deben constituir 1 g por kg de peso corporal teórico. Seleccionarlas de manera que el 50% sean de alto valor biológico, con mínima asociación con grasas saturadas y preferentemente unidas a fibras.

Grasas: deben constituir no más del 30% del VCT. (12) Se sugiere la siguiente distribución de ácidos grasos:

- **Ácidos grasos saturados:** menos del 10% del VCT para la población general y menos del 7% para los

pacientes dislipémicos, ya que aumentan los niveles de colesterol total y de colesterol LDL. (6)

- **Ácidos grasos trans:** se deben contar dentro de los saturados y su proporción no debe ser superior al 1% (presencia mínima), ya que aumentan los niveles de colesterol LDL y disminuyen los de colesterol HDL. (1, 6)
- **Ácidos grasos poliinsaturados:** hasta el 10% del VCT. (12) Su restricción se debe a su facilidad para peroxidarse y a que disminuyen los niveles de colesterol HDL. Deben presentar una relación omega-6 / omega-3 de aproximadamente 4 o 5 a 1 y hasta 10 a 1 como máximo.
- **Ácidos grasos monoinsaturados:** completan el resto del VCT, ya que tienen acción benéfica sobre las membranas celulares y no reducen los niveles de colesterol HDL. En los casos de hipertrigliceridemia se debe reducir el porcentaje de hidratos de carbono a expensas de ácidos grasos monoinsaturados. (6)
- **Colesterol:** menos de 300 mg/día en la población general y menos de 200 mg/día en los pacientes dislipémicos. (1)

Fibras: se recomienda consumir entre 20 y 30 g/día, (12) como mínimo 15 g/día, y que presenten un contenido alto de fibra soluble.

Alcohol: suprimir o minimizar su ingesta, ya que son calorías vacías que inciden sobre el aumento de peso y los niveles de triglicéridos. (5, 12)

Vitaminas: por sus acciones antioxidantes, se recomienda consumir alimentos con un contenido alto de vitamina C (90 mg/día) y vitamina E (300-400 mg/día). También, se recomienda el consumo de alimentos que contengan ácido fólico (1 mg/día) y vitaminas B6 y B12, por su acción en el ciclo de la homocisteína. No se recomienda su suplementación medicamentosa por falta de evidencia científica acerca de beneficios extra por dicha acción.

Minerales: el consumo de sodio debe reducirse a menos de 2,4 g/día (6 g de NaCl). (6, 12)

Estanoles/esteroles: se recomienda una ingesta de 2 g/día. (1)

Isoflavonas: se sugiere su ingesta a partir de soja y derivados (25-50 mg/día).

Clase I, nivel de evidencia B.

Criterios de selección de alimentos

Siempre a partir del manejo de los cinco Grupos Básicos que muestran las Pirámides Alimentarias o las Guías de Alimentos para la Población a fin de cumplir con las recomendaciones nutricionales. (3, 6)

Almidones: se recomienda preferir cereales integrales (arroz, avena, cebada, trigo, maíz y centeno), legumbres (soja, porotos, arvejas, lentejas, garbanzos, etc.), tubérculos y pastas. Elegir los panificados sin grasas *trans* (aceites vegetales parcialmente hidrogenados) y elaborados con granos enteros y semillas. Evitar galletitas, masas prelistas, facturas, panes lacteados y productos para copetín. Se aconseja consumir cereales variados, de preferencia integrales y de bajo índice glucémico (5 o más porciones diarias).

Verduras y frutas: deben integrarse a todas las comidas, con selección colorida y lo más amplia posible, crudas o con poca cocción. Evitar en lo posible la separación de cubiertas que son fibras saludables. En las frutas enteras se encuentran los azúcares simples acompañados de fibras, que es la forma preferencial de consumo. Se recomienda consumir más de 5 porciones de vegetales no amiláceos por día (hortalizas y frutas). (3, 6)

Carnes: se deben elegir cortes magros y en cantidad moderada (1 porción/día; no más de 150 a 200 g/día), con presencia de pescados 3 veces por semana (blancos y azules, fuente de omega-3). Como opción de intercambio ocasional, se pueden elegir mariscos (no crustáceos) y moluscos. Entre los cortes de carne roja (vaca y cerdo), se recomiendan cuadrada, nalga, peceto, cuadril, bife angosto y bola de lomo. Con respecto a la carne de ave, se prefiere pechuga libre de piel y grasa. Evitar fiambres, salchichas, embutidos y vísceras. (6)

Huevos: pueden considerarse como alternativa de la carne. Se pueden consumir 2 o 3 yemas por semana. Tener en cuenta el aporte de huevo en numerosas preparaciones y que una yema contiene 200 mg de colesterol.

Lácteos: a) Leche y yogur: incluir diariamente productos descremados, preferentemente que contengan 0% de grasa y agregado de fibra. Otra opción son los productos semidescremados con agregado de fitoesteroles o de ácidos grasos omega-3. b) Quesos: se aconseja elegir los productos descremados con no más del 15% de grasa. Los quesos untables con 0 a 5% de grasa pueden utilizarse como reemplazo de grasas untables o de cremas en la preparación de comidas. (1, 6)

Sustancias grasas: deben elegirse aderezos hechos a base de grasas insaturadas de origen vegetal dando preferencia a los aceites de oliva, girasol de alto oleico, canola, soja, así como a la palta, las frutas secas (almendras, nueces y avellanas) y las aceitunas, todos alimentos aportadores de ácidos grasos monoinsaturados.

Semillas como la chia y el lino (trituradas en el momento de la ingesta) son de utilidad por el aporte del ácido graso omega-3 alfa linoléico.

Bebidas alcohólicas: la ingesta no debe exceder 1 o 2 medidas de etanol diarias (mujeres y hombres, respectivamente). (6) Cada medida contiene 15 g de alcohol). Las equivalencias de una medida de etanol son: una copa de vino (150 ml), una lata chica de cerveza y media medida de whisky (30 ml). (3)

Clase I, nivel de evidencia B.

Técnicas de elaboración

Se recomienda evitar la exposición de las grasas al calor excesivo, principalmente el frito por la lipoperoxidación. Dar preferencia a técnicas de hervido, vapor, grillado (plancha acanalada o parrilla) y horno (con agregado de líquidos o empleando envolturas tipo papel o bolsas especiales). *Clase I, nivel de evidencia C.*

b) Actividad física

En los últimos años se ha reconocido que el sedentarismo es un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica y se han hecho públicas recomendaciones para promocionar la práctica de actividad física como método de prevención. (24) La práctica regular de actividad física produce efectos favorables sobre los factores de riesgo aterogénico clásicos: mejora el perfil lipídico, principalmente por disminución de los triglicéridos y aumento del colesterol HDL, disminuye la tensión arterial, previene la aparición de la diabetes tipo 2 a través de la disminución de la resistencia a la insulina. La práctica regular de actividad física disminuye el riesgo de presentar accidente cerebrovascular o coronario por reducir las alteraciones tromboticas. (25) El grado de mejoría de la dislipemia está relacionado no sólo con la cantidad de actividad física aeróbica (cardiorrespiratoria), sino también con los trabajos que aumentan la masa muscular (musculación), ya que éstos contribuyen a mejorar el perfil lipídico a través de un mayor gasto metabólico basal a expensas del consumo de grasas. (26)

Actualmente se sugiere realizar 30 minutos diarios de actividad física que, a su vez, puede ser continua o intermitente (tres bloques de 10 minutos). Se recomienda actividad física que combine ejercicios aeróbicos (caminata, bicicleta, natación y remo) de resistencia muscular y flexibilidad.

Parte de los efectos benéficos de la actividad física podrían estar mediados a través de una menor oxidación lipídica y menor inflamación, procesos ambos que tienen un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis.

Clase I, nivel de evidencia B.

c) Cesación del consumo de tabaco

Además de afectar el perfil lipídico (disminución del colesterol HDL) y de modificar la categorización de

riesgo, el tabaquismo en sí mismo puede considerarse un problema de salud y no sólo un factor de riesgo. Se debe prevenir el inicio del consumo de tabaco en todas las personas y la cesación absoluta en los que todavía fuman. La cesación del hábito de fumar es un objetivo del tratamiento del paciente con dislipemia. También se debe evitar el tabaquismo pasivo. Cada consulta del paciente es una oportunidad para aconsejarle que deje de fumar. El seguimiento, el apoyo con material gráfico y algunas técnicas psicológicas aumentan las posibilidades de sostener la abstinencia. (27)

Clase I, nivel de evidencia B.

2.2. Tratamiento farmacológico normolipemiente

Un principio básico que guía las intervenciones preventivas relaciona la intensidad del tratamiento normolipemiente con el riesgo global de eventos cardiovasculares. La evaluación de un paciente con dislipemia consiste en estimar su riesgo cardiovascular global y definir la meta de colesterol LDL. La presente categorización del riesgo se ha elaborado considerando distintas guías y actualizaciones. (1-3, 17, 18, 28) Teniendo en cuenta el riesgo absoluto de evento cardiovascular a 10 años, debe reconocerse que el cálculo de este riesgo, a través del empleo del Score Framingham (obtenido por tabla o por medio de calculadores), es el método para la guía del tratamiento de las dislipemias.

a) Categorización del riesgo coronario

- *Muy elevado:* en esta categoría se incluyen pacientes con enfermedad coronaria previa más la presencia de:
 - Múltiples factores de riesgo, en especial diabetes mellitus tipo 2.
 - Factores de riesgo severos y mal controlados, en especial tabaquismo.
 - Síndrome metabólico.
 - Evento coronario agudo.
- *Elevado:* sujetos que presentan un riesgo absoluto de evento coronario superior al 20% en los próximos 10 años.
- *Intermedio:* sujetos que presentan un riesgo absoluto de evento coronario de entre el 10 y el 20% en los próximos 10 años.
- *Bajo:* sujetos que presentan un riesgo absoluto de evento coronario menor del 10% en los próximos 10 años.

Los calculadores de riesgo están disponibles en la dirección www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/.

Clase I, nivel de evidencia B.

b) Factores de riesgo

Las siguientes entidades incrementan el riesgo cardiovascular y sinergizan el efecto de la hipercolesterolemia:

- Edad \geq 45 años en varones y 55 años en mujeres.
- Hábito de fumar (considerado como portador de tal todo sujeto que haya fumado algún cigarrillo durante el último mes).

- Hipertensión arterial (personas con presión sistólica \geq 140 mm Hg y/o diastólica \geq 90 mm Hg) o en tratamiento médico antihipertensivo.
 - Colesterol HDL $<$ 40 mg/dl.
 - Historia familiar de enfermedad coronaria prematura (en familiar varón de primer grado $<$ 55 años; en familiar mujer de primer grado $<$ 65 años).
- Clase I, nivel de evidencia A.*

* El colesterol-HDL \geq 60 mg/dl resta un factor de riesgo cardiovascular en el recuento de éstos.

c) Enfermedad coronaria previa y "equivalentes coronarios"

Se entiende por enfermedad coronaria previa al antecedente personal de infarto de miocardio, angina inestable, angina estable, angioplastia o *bypass* coronario, o evidencia clínica de isquemia miocárdica.

Se considera "equivalente coronario" a toda aquella entidad cuya presencia equipare el riesgo a 10 años como si el paciente tuviese enfermedad coronaria previa. Estos "equivalentes coronarios" son:

- Diabetes mellitus.
- Otras formas de enfermedad aterosclerótica:
- Enfermedad arterial periférica.
- Aneurisma de la aorta abdominal.
- Enfermedad carotídea sintomática (accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular) o estenosis carotídea superior al 50% demostrable por ecografía o angiografía.
- Ateromatosis subclínica.

Clase I, nivel de evidencia B.

Si bien siempre es aconsejable emplear los calculadores de riesgo, frente a las siguientes combinaciones se puede inferir directamente presencia de riesgo elevado (mayor del 20%):

En varones, la combinación de:

- Edad $>$ 55 años.
- Colesterol total $>$ 240 mg/dl.
- Dos factores de riesgo adicionales.

En mujeres, la combinación de:

- Edad $>$ 65 años.
 - Colesterol total $>$ 240 mg/dl.
 - Tres factores de riesgo adicionales.
- Clase I, nivel de evidencia C.*

d) Objetivos del tratamiento según la categoría de riesgo

Una vez que se ha categorizado el riesgo global del paciente, se deben fijar los objetivos de tratamiento (Tabla 4).

Una aproximación adecuada para definir la categoría de riesgo intermedio-bajo puede lograrse aplicando las siguientes reglas:

- Varones menores de 45 años con colesterol HDL bajo, hipertensión y colesterol total \leq 280 mg/dl.

Tabla 4. Metas del colesterol LDL para el tratamiento

Categoría de riesgo	Objetivo de colesterol LDL. Clase I, nivel de evidencia A	Recomendación de cambios en el estilo de vida. Clase I, nivel de evidencia B	Tratamiento medicamentoso. Clase I, nivel de evidencia A
Muy elevado	< 100 mg/dl (opcional < 70 mg/dl)	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Elevado: sujetos con enfermedad coronaria previa o equivalentes coronarios	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Intermedio: sujetos con 2 o + factores de riesgo	< 130 mg/dl (opcional < 100 mg/dl)	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl
Intermedio-bajo: sujetos con 2 o + factores de riesgo y menos del 10% de riesgo a 10 años	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Bajo: sujetos con ningún factor de riesgo o con uno	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl

- Mujeres < 55 años con colesterol HDL bajo, hipertensión y colesterol total ≤ 280 mg/dl. Clase I, nivel de evidencia C.

2.2.1. Farmacología de los agentes normolipemiantes

Los fármacos empleados para el tratamiento de las dislipemias pueden agruparse en las siguientes familias:

- Inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa (estatinas).
- Derivados del ácido fibríco (fibratos).
- Resinas de intercambio aniónico.
- Ácido nicotínico y sus derivados.
- Inhibidores de la absorción de colesterol: ezetimibe.

a) Estatinas (1, 29, 30)

Mecanismo de acción: inhiben a la HMG CoA reductasa y estimulan la síntesis de receptores hepáticos de LDL. Reducen la actividad inflamatoria.

Acciones farmacológicas: reducen el colesterol LDL de manera dependiente de la dosis (Tabla 5), aumentan el colesterol HDL (5-10%) y descienden los triglicéridos (15-45%). Cada duplicación de la dosis estándar promueve una disminución adicional del colesterol LDL de aproximadamente el 6%.

Farmacocinética: algunas estatinas son prodrogas (lovastatina, simvastatina), otras son activas *per se*. Presentan distinta liposolubilidad; la pravastatina es la menos liposoluble. Se metabolizan por el sistema citocromo P450; el CYP3A4 es el más frecuente. Son excepciones la fluvastatina y la rosuvastatina, metabolizadas principalmente por CYP2C9, y la pravastatina que sufre conjugación en el hígado. Recientemente se ha aprobado el uso de la pravastatina en niños. Las estatinas se administran, por lo general, antes de acostarse. Conviene administrar la pravastatina con el estómago vacío, ya que los alimentos disminuyen su absorción. Las principales características cinéticas se exponen en la Tabla 6.

Tabla 5. Reducción del colesterol LDL con estatinas. Modificado de Grundy, et al (28)

Fármaco	Dosis estándar (mg/día)	Reducción del colesterol LDL (%)
Atorvastatina	10	40
Lovastatina	40	30
Pravastatina	40	35
Simvastatina	20-40	35-40
Fluvastatina	40-80	25-35
Rosuvastatina	5-10	40-45

Efectos adversos: los más frecuentes son los gastrointestinales, así como algunas manifestaciones del sistema nervioso central (trastornos del sueño, cefaleas, etc.), en particular con las estatinas más liposolubles, y la fatigabilidad. Dos manifestaciones son especialmente importantes:

- Hepatotoxicidad: requieren monitorización periódica de las transaminasas. Cuando las enzimas se elevan tres o más veces por encima del límite normal, se debe discontinuar el tratamiento.
- Miototoxicidad: pueden causar miositis con dolor muscular o sin éste y, más raramente, rabdomiólisis. Los laboratorios productores recomiendan discontinuar el tratamiento cuando la creatinina (CK) se eleva más de 10 veces por encima del límite superior normal en ausencia de síntomas musculares y por encima de 5 veces cuando existe dolor. Antes de la determinación de los niveles de CK se debe recomendar al paciente que evite factores que puedan distorsionar los resultados, como ejercicio intenso o inyección intramuscular al menos durante 2 días previos a la extracción de la muestra para el estudio bioquímico. El riesgo de miotoxicidad puede aumentar con la administración conjunta de fibratos, ácido nicotínico, macrólidos, ciclosporina, etc.

Tabla 6. Características farmacocinéticas de las estatinas

Droga	Absorción oral (%)	Tiempo hasta el pico de cc (horas)	Unión a proteínas (%)	Vida media (horas)	Metabolismo principal	Eliminación
Atorvastatina	> 90	1-2	98	15	CYP3A4	Biliar 95% Renal 2%
Fluvastatina	> 90	0,5-0,7	98	0,5-3,1	CYP2C9	Biliar 90% Renal 5%
Lovastatina	> 90	2-4	95	3	CYP3A4	Biliar 83% Renal 10%
Pravastatina	35	1	50	1,3-2,7	Conjugación	Biliar 70% Renal 20%
Rosuvastatina	20	5	90	19	CYP2C9	Biliar 90% Renal 5%
Simvastatina	85	1,3-2,4	95	2	CYP3A4	Biliar 60% Renal 13%

Las estatinas también tienen interacciones con otros fármacos inhibidores del sistema del citocromo P450, como los antifúngicos imidazólicos o triazólicos; además, pueden aumentar los niveles séricos de digoxina, así como se ha informado que la simvastatina y otros agentes podrían potenciar los efectos de anticoagulantes orales. Las resinas reducen su absorción oral. El jugo de pomelo incrementa notablemente las concentraciones de algunos de estos agentes por inhibición de su metabolismo. La seguridad de las estatinas en el embarazo no está demostrada.

Los beneficios de la reducción en los niveles de colesterol LDL inducida por las estatinas parecen ser universales en cuanto al sexo y a la edad y son, además, independientes de la estatina utilizada. De todas las estatinas disponibles en el mercado, la lovastatina, la simvastatina, la atorvastatina, la pravastatina y la fluvastatina cuentan con estudios finalizados que han demostrado reducción del riesgo cardiovascular. Con respecto a la rosuvastatina, se encuentran en marcha varios estudios con la finalidad de evaluar su eficacia en relación con la reducción de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en distintas categorías de riesgo.

b) Fibratos (1, 30, 31)

Mecanismo de acción: son agonistas de los receptores PPAR alfa (*peroxisome proliferator activated receptor*) y por ello, entre otros efectos, aumentan la actividad de la lipoproteína lipasa.

Acciones farmacológicas: estos agentes se comportan principalmente como normotrigliceridemiantes, con menor eficacia sobre el colesterol LDL que los inhibidores de la HMG CoA reductasa. Pueden reducir la trigliceridemia un 50%. Sobre el colesterol LDL, los fibratos pueden ejercer efectos variables, con frecuencia vinculados a la concentración de triglicéridos que presenten los pacientes y al tipo de fibrato. Si los niveles de VLDL son elevados, la degradación intensa de esta lipoproteína que inducen puede derivar en un incremento de las LDL. Esto se ha visto especialmente cuando los valores de trigliceridemia son superiores a 500 mg/dl. Con trigliceridemias menores, en general puede verificarse disminución de colesterol LDL.

El colesterol HDL se incrementa a través del empleo de derivados del ácido fibríco.

Farmacocinética: en general, tienen buena biodisponibilidad oral (el fenofibrato tiene la menor) y alta unión a proteínas plasmáticas con posibles interacciones medicamentosas (anticoagulantes orales o sulfonilureas). Algunos son de vida media relativamente corta, como el bezafibrato, el fenofibrato y el gemfibrozil, de los cuales se han desarrollado formulaciones de acción sostenida. El ciprofibrato tiene vida media cercana al día (Tabla 7). Existen agentes que no están disponibles en la Argentina (etofibrato y clinofibrato) y otros actualmente se encuentran en desuso (clofibrato).

Efectos adversos: pueden producir anorexia, náuseas, vómitos, constipación o diarrea. Incrementan el índice litogénico de la bilis, lo cual aumenta el riesgo de desarrollo de cálculos biliares. También pueden ser hepatotóxicos (discretas elevaciones de transaminasas) y miotóxicos. Su administración conjunta con estatinas sinergiza el riesgo de miositis y rhabdomiólisis (en especial el gemfibrozil). Otros efectos adversos incluyen alopecia, impotencia y anemia. Su seguridad en el embarazo no está demostrada.

c) Resinas de intercambio aniónico (1, 29)

Mecanismo de acción: no son absorbibles. A nivel intestinal, se unen a las sales biliares sustrayéndolas de la circulación enterohepática. La reconstitución del *pool* de sales biliares reduce el contenido intrahepatocitario de colesterol. Su disminución estimula la síntesis de los receptores de LDL, con incremento de su catabolismo.

Acciones farmacológicas: reducen de manera dependiente de la dosis el colesterol LDL (15-30% en monoterapia y 55% en combinación con otras drogas). La colestiramina, única resina actualmente disponible en la Argentina, puede administrarse a niños y embarazadas, aunque existen ciertos reparos para su uso en el primer trimestre.

Efectos adversos: los síntomas gastrointestinales (estreñimiento pertinaz, distensión y malestar abdominal, flatulencia, etc.) contribuyen a la disminución de la adherencia al tratamiento. También pueden ocasionar esteatorrea. Se administra en forma de polvo,

Tabla 7. Características farmacocinéticas de los fibratos

Droga	Absorción	Unión a proteínas (%)	Vida media (horas)	Eliminación
Fenofibrato	Buena con alimentos, reducida en ayunas	99	20	Transformación en ácido fenofíbrico; conjugación
Gemfibrozil	Buena	98	1,5	Glucuronización
Bezafibrato	Buena	95	2	Glucuronización; 50% sin modificación por orina
Ciprofibrato	Buena	> 90	38-86	Glucuronización parcial; el resto, sin modificación

en cantidades de varios gramos diarios, lo cual agrega problemas para ciertos pacientes. Pueden dificultar la absorción de diversas sustancias, como digoxina, hormona tiroidea, tiazidas, furosemida, esteroides, antiinflamatorios, betabloqueantes, folatos, vitaminas liposolubles, anticoagulantes orales, otros normolipemiantes, etc. Por ello es recomendable la administración de cualquier otro fármaco una hora antes o cuatro después de la ingesta de una resina. Muy raramente presentan elevaciones transitorias y mínimas de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina y acidosis hiperclorémica en insuficiencia renal crónica. En pacientes con hiperlipemia mixta pueden incrementar los triglicéridos.

d) *Ácido nicotínico (niacina)* (1, 29, 32)

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis de VLDL. Otros mecanismos son objeto de debate. Induce la liberación de prostaglandinas que median vasodilatación.

Acciones farmacológicas: reduce los niveles del colesterol LDL (hasta 25%), incrementa el colesterol HDL (hasta 35%), disminuye la trigliceridemia (20-40%). Además, es el único fármaco recomendado para la reducción de la Lp(a).

Farmacocinética: la niacina de liberación inmediata se absorbe rápidamente. Se biotransforma en el hígado y tiene una vida media de 45 minutos. Existen formulaciones de liberación programada (intermedia o sostenida).

Efectos adversos: puede causar vasodilatación cutánea por liberación de prostaglandinas, lo cual es controlable con la administración de aspirina. También puede producir distensión abdominal, dispepsia, incremento de la secreción ácida gástrica, hepatotoxicidad con elevación de transaminasas, reducción de la sensibilidad a la insulina y arritmias. Potencia el efecto miotóxico y el hepatotóxico de otros agentes (estatinas, fibratos, etc). Las formulaciones de liberación intermedia (sistema SPAM) reducen la frecuencia, la intensidad y la duración de la presentación de efectos adversos por vasodilatación y se han administrado a diabéticos con seguridad. Las formulaciones de liberación sostenida no están aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA).

e) *Ezetimibe* (33, 34)

Mecanismo de acción: actúa a nivel de las vellosidades intestinales, donde inhibe la proteína intestinal transportadora de colesterol (NPL1C1). De esta manera, disminuye en más del 50% la absorción intestinal de colesterol.

Acciones farmacológicas: reduce el colesterol LDL el 18% y son de destacar sus efectos sinérgicos con estatinas. Es fármaco de primera elección en la sitosterolemia primaria.

Farmacocinética: se absorbe a nivel intestinal y se conjuga a glucurónido. Tiene circulación enterohepática y su vida media es de 22 horas. Se elimina principalmente por vía biliar (70%).

Interacciones y efectos adversos: se han registrado interacciones con colestiramina (reduce su biodisponibilidad un 50%), ciclosporina, fenofibrato y gemfibrozil (aumentan las concentraciones del ezetimibe 1,5 veces) y otros fibratos (posible incremento del índice litogénico de la bilis). También pueden producir cefalea, mialgia, dolor abdominal, artralgia, diarrea, síndrome gripal y, ocasionalmente, aumento de CK.

2.2.2. Algoritmo de tratamiento de la hipercolesterolemia

Tras las visitas en las que se establece el diagnóstico, se propone la siguiente secuencia:

- **Visita 1:** comienzo del tratamiento. Recomendación de cambio del estilo de vida (formulación del plan alimentario; recomendación de actividad física; recomendación de suspensión del hábito de fumar). En esta visita, así como al alta de un evento coronario agudo, se pueden iniciar hipocolesterolemiantes (estatinas) en pacientes de riesgo elevado y muy elevado con colesterol LDL > 100 mg/dl. *Clase I, nivel de evidencia B.*

Tras seis semanas:

- **Visita 2:** evaluación del colesterol LDL. Si no se ha alcanzado el objetivo, refuerzo de las recomendaciones de cambio del estilo de vida. *Clase I, nivel de evidencia B.*

Tras seis semanas:

- **Visita 3:** evaluación del colesterol LDL. Si se ha alcanzado el objetivo, se reevaluará al paciente cada 4-

6 meses. Si no se ha alcanzado el objetivo, considerar la administración de fármacos. Iniciar el tratamiento farmacológico con estatinas como grupo de primera elección. *Clase I, nivel de evidencia A.**

Otras opciones son la colestiramina, el ácido nicotínico (*Clase I, nivel de evidencia A*) o el ezetimibe (*Clase I, nivel de evidencia B*).

A las seis semanas:

- *Visita 4:* evaluación del colesterol LDL. Si no se ha alcanzado el objetivo, reajustar la dosis y enfatizar sobre los cambios del estilo de vida. Para evaluar la seguridad del tratamiento farmacológico, además de los datos clínicos, deben solicitarse hepatograma y CK. En caso de emplear dosis elevadas de estatinas, solicitar proteinuria al menos una vez al año. Si se emplea ácido nicotínico, evaluar glucemia y uricemia. *Clase I, nivel de evidencia B.*

A las seis semanas:

- *Visita 5:* evaluación del colesterol LDL. Si se ha alcanzado el objetivo, reevaluar cada 4 meses hasta alcanzar el año; luego cada 6 meses. Si el objetivo no se ha alcanzado, se debe cambiar la estatina y/o adicionar otros fármacos (ezetimibe, colestiramina o ácido nicotínico) o considerar la derivación del paciente a servicios especializados. La combinación de fármacos y el uso de dosis máximas exigen la monitorización particularmente cuidadosa de síntomas de trastornos musculares, de los niveles de creatinfosfocinasa (CK) y del hepatograma con seguimiento de seguridad cada 4 meses. Asimismo, tener en cuenta la presencia de interacciones medicamentosas relevantes. (35) *Clase I, nivel de evidencia C.*

2.2.3. Algoritmo de tratamiento de la hipertrigliceridemia y de las hiperlipemias mixtas

- *Visita 1:* comienzo del tratamiento. Recomendación de cambio del estilo de vida: un plan alimentario con bajo contenido de azúcares refinados, bajo consumo de alcohol (1-2 medidas de etanol diarias), incremento de la actividad física, normalización de peso y suspensión del hábito de fumar. En caso de trigliceridemia mayor de 1.000 mg/dl, considerar el empleo de fármacos debido a riesgo de pancreatitis. *Clase I, nivel de evidencia B.*

Tras seis semanas:

- *Visita 2:* evaluación de los triglicéridos y del colesterol no HDL. Si no se han alcanzado los objetivos, se deben reforzar las recomendaciones de cambio del estilo de vida. *Clase I, nivel de evidencia B.*

Tras seis semanas:

- *Visita 3:* evaluación de los triglicéridos y del colesterol no HDL. Si se ha alcanzado el objetivo, se reevaluará al paciente cada 4-6 meses. Si no se ha alcanzado el objetivo, considerar la administración de fármacos. Iniciar el tratamiento farmacológico con fibratos, ácido nicotínico o estatinas.

Una estatina puede ser preferible cuando la hipercolesterolemia sea el principal componente de la dislipemia mixta y los niveles de triglicéridos no superen los 500 mg/dl. *Clase I, nivel de evidencia A.*

Tras seis semanas:

- *Visita 4:* evaluación de los triglicéridos y del colesterol no HDL. Si no se ha alcanzado el objetivo, reajustar la dosis y enfatizar sobre los cambios del estilo de vida. Para evaluar la seguridad del tratamiento farmacológico, además de los datos clínicos, se deben solicitar hepatograma y CK. Si se utiliza ácido nicotínico, se recomienda medir glucemia y uricemia. *Clase I, nivel de evidencia B.*

Tras seis semanas:

- *Visita 5:* evaluación de los triglicéridos y del colesterol no HDL. Si se ha alcanzado el objetivo, reevaluar cada 4 meses hasta alcanzar el año; luego cada 6 meses. Si el objetivo no se ha alcanzado, se deben adicionar otros fármacos o considerar la derivación del paciente a servicios especializados. En casos de combinación de ácido nicotínico con fibratos, se recomienda controlar cada 4 meses. La combinación de fármacos exige la monitorización particularmente cuidadosa de los niveles de CK y del hepatograma; asimismo, tener en cuenta la presencia de interacciones medicamentosas relevantes. (35) *Clase I, nivel de evidencia C.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorala K. 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.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
4. International Lipid Information Bureau. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. 2003 International Lipid Information Bureau, New York, New York.
5. Carmena R. Alteraciones del metabolismo lipídico. En: Farreras-Rozman. *Medicina Interna*. Barcelona, España: Ediciones Doyma; 1992. p. 1858-76.
6. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
7. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994;78:117-41.
8. Short CD, Durrington PN. Renal disorders. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J, editors. *Lipoproteins in Health and Disease*. New York: Arnold, London, and Oxford University Press, Inc; 1999. Chapter 55, p. 943-66.

9. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.
10. Markell MS. Transplantation. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J, editors. *Lipoproteins in Health and Disease*. New York: Arnold, London, and Oxford University Press, Inc; 1999. Chapter 60, p. 1049-68
11. Brown MS, Goldstein JL. Agentes usados en el tratamiento de las hiperlipoproteinemias. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editores. *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1991. Cap 36, p. 851-72. Traducido de Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Pergamon Press Inc; 1990.
12. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report. NIH Publication N° 98-4083. National Institutes of Health. Disponible en www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.htm. 1998.
13. Ramillo E. Trastornos del metabolismo de los lípidos. En: Sanguinetti LV. *Semiología, semiotecnia y medicina interna*. Buenos Aires, Argentina: López Libreros Editores SRL; 1983. p. 784-7.
14. Rifai N, Dufour R, Cooper GR. Preanalytical variation in lipid, lipoprotein and apolipoprotein testing. En: Rifai NM, Warnick GR, Dominiczak M, editors. *Handbook of lipoprotein testing*.
15. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from biologic variation. www.westgard.com/cli.htm. 2004.
16. Schreier L, Berg G, Brites F, López G, Sanguinetti S, Aisemberg L y col. Diagnóstico Bioquímico de las dislipemias en el adulto. *Acta Bioq Clin Latinoam* 2001;35:225-36.
17. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55-68.
18. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 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;24:1601-10
19. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003;49:1873-80.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
21. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org. 2005.
22. Brewer HB, Santamarina-Fojo SM, Hoeg JM. Dislipoproteinemias genéticas. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editores. *Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. Barcelona, España: Springer-Verlag Ibérica; 1997. Cap 10, p. 173-9. Traducido de *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Lippincott-Raven Publishers, Inc; 1996.
23. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases (Geneva, Switzerland). WHO Technical Report Series 916. www.fao.org. 2002.
24. Fletcher GF. AHA Science Advisory. How to Implement Physical Activity in Primary and Secondary Prevention: A Statement for Healthcare Professionals From the Task Force on Risk Reduction, American Heart Association. *Circulation* 1997;96:355-7.
25. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996;143:860-9.
26. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92.
27. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority. *Thorax* 2000;55:987-99.
28. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
29. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
30. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-28.
31. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
32. Meyers CD, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin therapy in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:659-65.
33. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
34. Darkes MJ, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:67-76.
35. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.