

Guía de práctica clínica

Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias

Elvia Canalizo-Miranda,^a Eddie Alberto Favela-Pérez,^b
 Javier Alejandro Salas-Anaya,^c Rita Gómez-Díaz,^d Ricardo Jara-Espino,^e
 Laura del Pilar Torres-Arreola,^f Arturo Viniegra-Osorio^f

Clinical practice guideline. Diagnosis and treatment of dyslipidemia

Non-communicable diseases are a public health problem in *México*. Coronary heart disease and diabetes mellitus are the first and second cause of death in the country, followed by thrombotic cerebrovascular events. Cardiovascular diseases are the leading cause of death; one primary risk factor is hypercholesterolemia. The detection and treatment of lipid abnormalities is the key to the prevention and management of chronic non-communicable diseases. Two nationally representative surveys have shown that lipid abnormalities are the most common risk factors in Mexican adults. The purpose of this guide is to provide a basis for identifying dyslipidemia in a timely manner, and to systematize the criteria for diagnosis and treatment in the first and second level of care.

Key words

dyslipidemia
 cardiovascular diseases
 hypercholesterolemia
 practice guideline

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en México; entre los factores de riesgo se encuentra la hipercolesterolemia, cuya incidencia ha ido en aumento por el consumo de grasas saturadas, el sedentarismo y otros factores de riesgo mayores como el tabaquismo, la diabetes y la hipertensión arterial.

Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades asintomáticas causadas por concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas. Se clasifican por síndromes que engloban diversas etiologías y distintos riesgos cardiovasculares. Se debe establecer su etiología y la probabilidad de que causen un evento cardiovascular.

En la Encuesta Nacional de Salud 2006 se informa una prevalencia de hipercolesterolemia en la población general de 26.5 %, 28.8 % en las mujeres y 22.7 % en los hombres. La prevalencia general de la hipercolesterolemia es de 50.6 %, 56.9 % en las mujeres y 44.2 % en los hombres. La dislipidemia más frecuente es la hipoalfalipoproteinemia (58.9 % en la población total, 69.7 % en los hombres y 48.8 % en las mujeres).¹

Las enfermedades crónicas no transmisibles son el problema de salud primario en México, y entre ellas la enfermedad coronaria y la diabetes son las dos primeras causas de muerte en el país, seguidas de los eventos vasculares cerebrales tromboembólicos. La detección y tratamiento de las alteraciones de los lípidos son clave para la prevención y manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles. Dos encuestas nacionales representativas han mostrado que las anomalías de los lípidos son los factores de riesgo más comunes en los adultos mexicanos. En Inglaterra y Gales, la enfermedad cardiovascular fue la causa de una de cada tres muertes en el año 2005 (alrededor de 124 000 muertes, de las cuales 39 000 se presentaron en menores de 75 años de edad). Por cada muerte por enfermedad cardiovascular existen dos eventos mayores cardiovasculares no fatales.²

El nivel de colesterol sanguíneo tiene una relación lineal con el riesgo de enfermedad coronaria y es un factor de riesgo modificable. Se estima que en los países de ingreso alto, los niveles de colesterol-LDL por arriba de 147 mg/dL (3.8 mmol/L) son responsables de más de 50 % de las enfermedades cardiovasculares.²

Dado que las dislipidemias son susceptibles de ser modificadas, los objetivos de esta guía de práctica clínica son identificar y tratar de manera oportuna las dislipidemias para disminuir el riesgo de aterosclerosis, sistematizar los criterios para el diagnóstico de las dislipidemias en el primer y segundo nivel de atención, formular las recomendaciones para el tratamiento farmacológico y no farmacológico individualizado y establecer los criterios de referencia al tercer nivel de atención del paciente con dislipidemia.^{3,4}

Para ello, se realizó una búsqueda sistematizada de guías de práctica clínica y bibliografía complementaria.

Las enfermedades crónicas no transmisibles son un problema de salud pública en México; entre ellas, la enfermedad coronaria y la diabetes son la primera y la segunda causa de muerte en el país, seguidas de los eventos vasculares cerebrales embólicos. Entre los principales factores de riesgo se encuentra la hipercolesterolemia. La detección y el tratamiento de las alteraciones de los lípidos son clave para la prevención y manejo de las enfermedades crónicas no transmisibles. Dos encuestas nacionales representativas han mostrado que las anomalías de los lípidos son los

factores de riesgo más comunes en los adultos mexicanos. El propósito de esta guía es servir de base para identificar de manera oportuna las dislipidemias, además de sistematizar los criterios para el diagnóstico y tratamiento en el primer y segundo nivel de atención.

Resumen

Palabras clave

dislipidemias
enfermedades cardiovasculares
hipercolesterolemia
guía de práctica clínica

ria a partir de preguntas clínicas sobre el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias. La búsqueda se realizó en Tripdatabase, PubMed, Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse y NICE, entre otras bases de datos. Se seleccionaron artículos publicados en los últimos 10 años y cinco guías de práctica clínica evaluadas con el instrumento AGREE I.

Con base en las dislipidemias más frecuentes en nuestra población, esta guía es acorde con la Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología⁴ y la *Norma oficial mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias*.⁵

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de las dislipidemias se basa en los niveles séricos de las lipoproteínas y de sus lípidos o el depósito de ellos en la piel y tendones (cuadro I).

Se recomienda evaluar los niveles de colesterol total, triglicéridos y colesterol-HDL en todos los pacientes adultos. Las mediciones no deben realizarse en los sujetos que en las últimas seis semanas hayan sufrido estrés físico, incluidas enfermedades intercurrentes agudas, cirugía o pérdida de peso.

En relación con los límites de normalidad de los lípidos, se ha considerado su evaluación con base en el riesgo cardiovascular:⁵

- **Colesterol HDL:** se consideran niveles bajos de colesterol-HDL cuando estos se encuentren por debajo de 40 mg/dL. No obstante, se recomienda usar el juicio clínico en los sujetos que tienen como único factor de riesgo cardiovascular una concentración de colesterol-HDL entre 35 y 40 mg/dL o en las mujeres que tengan otros factores de riesgo cardiovascular cuyo colesterol-HDL se encuentre entre 40 y 46 mg/dL.

- **Triglicéridos:** el *Adult Treatment Panel III Guidelines* ha identificado la elevación de los triglicéridos como un factor de riesgo independiente. No obstante, hay controversia en relación con esta aseveración. Los mecanismos conocidos de la asociación de hipertrigliceridemia con aterosclerosis son múltiples. La hipertrigliceridemia se relaciona con mayor prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión arterial. El punto de corte sugerido por el *Adult Treatment Panel III Guidelines* es en 150 mg/dL, el cual se basa en las siguientes condiciones:

- La prevalencia del patrón *B* (causado por la acumulación de subclases pequeñas y densas) de las lipoproteínas de baja densidad, anomalía reconocida como un factor de riesgo cardiovascular. Las dislipidemias aterogénicas como la hiperlipidemia familiar combinada o la causada por el síndrome metabólico se relacionan con valores de triglicéridos entre 150 y 200 mg/dL. La prevalencia de hipoalfalipoproteinemia aumenta exponencialmente por arriba de este punto de corte. En México, 17.9 % de los adultos tiene una concentración de triglicéridos de ayuno entre 150 y 200 mg/dL. Las categorías de las cifras anormales de los triglicéridos son:

- Límitrofes, de 150 a 199 mg/dL.
- Altas, de 200 a 499 mg/dL.
- Muy altas, \geq 500 mg/dL.

- **Colesterol total y colesterol-LDL:** el *Adult Treatment Panel III Guidelines* considera como normales los niveles inferiores a 200 mg/dL, límitrofes cuando se encuentran entre 200 y 239 mg/dL y altos cuando son \geq 240 mg/dL. Para fines de la identificación de los casos de riesgo, un nivel de 200 mg/dL ya define a un paciente con hipercolesterolemia.

El colesterol-LDL se calcula con la fórmula de Friedewald: $\text{colesterol total} - (\text{colesterol-HDL} + \text{triglicéridos}/5)$. Se considera como nivel óptimo < 100 mg/dL, cercano al óptimo si se encuentra entre 100 y 129 mg/dL, limítrofe entre 130 y 159 mg/dL, alto entre 160 y 189 mg/dL y muy alto si es > 190 mg/dL.

- **Colesterol-no HDL:** se ha utilizado como un estimador del número total de partículas aterogénicas en plasma (lipoproteínas de muy baja densidad + lipoproteínas de densidad intermedia + lipoproteínas de baja densidad) y se relaciona muy bien con los niveles de la lipoproteína B (apoB). Para cuantificarlo se emplea la fórmula $\text{colesterol total} - \text{colesterol-HDL}$. (A)

Cuadro I Niveles de lípidos recomendados por el *Adult Treatment Panel III* *Guidelines*

Lípidos	Niveles (mg/dL)	Categoría
Colesterol-LDL	< 100	Óptimo
	100-129	Deseable
	130-159	Límite alto
	160-189	Alto
	≥ 190	Muy alto
Colesterol total	< 200	Deseable
	200-239	Límite alto
	≥ 240	Alto
Colesterol-HDL	< 40	Bajo
	≥ 60	Alto
Triglicéridos	< 150	Normal
	150-199	Límite alto
	200-499	Alto
Colesterol no-HDL	≥ 500	Muy alto
	< 100-190	Según el riesgo cardiovascular

Hábitos alimentarios y ejercicio físico

La probabilidad de que un sujeto sufra un evento cardiovascular relacionado con la hipercolesterolemia secundaria a la dieta es significativamente menor al causado por la hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia familiar o hiperlipidemia familiar combinada). El sobrepeso y la obesidad corporal o central contribuyen al desarrollo de las dislipidemias. La pérdida de 5 a 10 % del peso basal mejora el perfil de lípidos e influye favorablemente en otros factores de riesgo cardiovascular.

Los resultados de dos metaanálisis muestran el efecto positivo del ejercicio físico de intensidad moderada para aumentar 1.9 a 2.5 mg/dL (0.05 a

0.06 mmol/L) los niveles de colesterol-HDL⁶ (E:1a) y disminuir el colesterol total, 3.9 mg/dL el colesterol-LDL (0.10 mmol/L) y 7.1 mg/dL (0.08 mmol/L) los niveles de triglicéridos.⁷ Para incrementar los niveles de colesterol-HDL es necesario realizar ejercicio físico con el que se gasten 900 kcal de energía por semana o realizar 120 minutos de ejercicio aeróbico.⁸ (E:1a)

El ejercicio aeróbico en pacientes con enfermedad cardiovascular incrementa los niveles de colesterol-HDL en un rango de 9 % (3.7 mg/dL) o 10 mmol/L y disminuye los niveles de colesterol en 11 % (19.3 mg/dL o 0.22 mmol/L). La evidencia sugiere grandes beneficios en los grupos con alto riesgo.^{8,9} (E:1a)

La evaluación nutricional no solo incluye la evidencia clínica de los efectos benéficos relevantes para mejorar la salud de los sujetos y la reducción del riesgo cardiovascular, sino también demuestra la tolerabilidad y la presencia de efectos indeseables. La evidencia hasta el momento es limitada y los ensayos clínicos en los que se han evaluado intervenciones nutricionales no han sido concluyentes.⁹ (E:1a)

El consumo diario de ácidos grasos omega-3 en pacientes con enfermedad coronaria (850 mg de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexenoico) reduce la mortalidad alrededor de 20 % por cualquier causa y 47 % la muerte súbita⁹ (E:1a). La dieta con ácidos grasos saturados tiene un impacto importante en el incremento de los niveles de colesterol-LDL.⁹ (E:1a)

La evidencia en relación con el tipo de dieta que favorece el mantenimiento de la salud es controversial. Existen estudios que han demostrado un incremento en la salud de la población cuando en la dieta se reduce el consumo de grasas saturadas y azúcar refinada y se aumenta el consumo de frutas vegetales y fibra.

En los pacientes con hipertrigliceridemia, reducir la ingesta de alcohol y carbohidratos refinados y aumentar el consumo de omega-3 y omega-6 disminuye los triglicéridos y eleva el colesterol-HDL.⁹ (E:1a)

No existe evidencia documentada que justifique la administración diaria en los pacientes con coronariopatía estable, de 1 a 4 g de EPA/DHA como suplemento en cápsulas o su equivalente en ácido alfa-linolénico de origen vegetal o la ingesta de al menos dos raciones por semana de pescado.² (E:D)

La ingesta dietética o no dietética de ácidos omega-3 poliinsaturados puede reducir la mortalidad y la muerte súbita en pacientes con coronariopatía^{10,11} (A, B, C M, R). La Asociación Americana del Corazón concluye que la proteína de soja no ofrece ventajas particulares como hipolipemiente.⁷ (A)

El consumo de 10 a 30 g/día de alcohol ha mostrado tener un efecto en el aumento de los niveles de colesterol-HDL.^{10,11} (A, B, C M, R)

La inactividad física tiene profundos efectos negativos en el metabolismo lipídico del colesterol-LDL.

Se ha mostrado que la reducción de peso y la actividad regular con ejercicio de moderada intensidad pueden prevenir la incidencia de diabetes tipo 2 y disminuir el riesgo cardiovascular.^{7,11} (A)

Recomendaciones

- El cambio en el estilo de vida es fundamental como estrategia de prevención primaria y secundaria.
- Se debe reducir la ingesta calórica de 300 a 500 kcal/día y aumentar el gasto energético con ejercicio físico de intensidad moderada en las personas con sobrepeso y obesidad corporal y abdominal.
- La ingesta de sal no debe exceder los 5 g/día.¹² (R:A)
- La ingesta de hidratos de carbono puede variar entre 45 y 55 % de la energía total. Se recomienda consumir verduras, legumbres, fruta fresca o seca y cereales integrales, así como otros alimentos ricos en fibra con bajo índice glucémico y que aporten la adecuada cantidad y variedad de antioxidantes.
- La dieta con limitación de grasas que aporta 25 a 40 g de fibra (como mínimo 7 a 13 g de fibra soluble) controla el nivel de los lípidos plasmáticos.
- La ingesta de azúcares no debe exceder 10 % de la ingesta calórica total (además de la cantidad presente en alimentos naturales como la fruta y los lácteos); en las personas que necesitan adelgazar o con triglicéridos altos, el consumo de azúcar debe ser aún menor.¹² (R:A)
- La inclusión de fibra soluble en la dieta no debe ser mayor de 30 g al día.¹² (R:A)
- El plan de alimentación debe considerar los siguientes porcentajes de proteínas, grasas y carbohidratos: 45 a 55 % de carbohidratos y menor porcentaje de los simples; 25 a 35 % de grasas (< 7 % de saturadas, ≤ 20 % de monoinsaturadas y ≤ 10 % de poliinsaturadas); así como 5 a 20 % de proteínas.
- El consumo de dos o tres raciones semanales de pescado, además de otras fuentes de ácidos grasos poliinsaturados omega-3.^{13,14} (R:D)
- Evitar el consumo de carbohidratos simples y moderar el de bebidas sin alcohol o evitarlo en las personas con triglicéridos altos.^{13,14} (R:D)
- El consumo de bebidas alcohólicas no debe ser superior a dos copas (20 a 30 g/día) en los varones y una (10 a 20 g/día) en las mujeres, siempre que las concentraciones de triglicéridos no sean altas.^{13,14} (R:D)

Factores de riesgo

Para identificar a los sujetos con posibilidad de riesgo, en las guías canadienses se establece el rastreo a hombres de 40 años o más, mujeres de 50 años o más o en

edad posmenopáusica y pacientes con diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana (edad menor de 60 años), enfermedades inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), enfermedad renal crónica (filtración glomerular < 60 mL/minuto/1.73 m²), evidencia de aterosclerosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana manejada con terapia antirretroviral, manifestaciones clínicas de hiperlipidemia (xantomas, xantelasma, arco corneal prematuro), disfunción eréctil, antecedentes familiares de hipercolesterolemia o quilomicronemia en niños.⁷ (III)

Asimismo, se registran los factores de riesgo cardiovascular identificados en los estudios epidemiológicos: edad, sexo masculino, tabaquismo, diabetes mellitus, nivel de colesterol, niveles de colesterol-HDL, presión sanguínea, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (en sujetos menores de 60 años), biomarcadores de inflamación, sobrepeso y obesidad⁷ (III) (cuadro II).

El *Adult Treatment Panel III Guidelines* propone un método para calcular el riesgo de desarrollar un evento vascular en un tiempo determinado, por lo general en los próximos 10 años o por el resto de la vida en la población caucásica en la que la hipercolesterolemia es la dislipidemia más frecuente.⁹ (IV)

La evaluación de un paciente con dislipidemia incluye la historia clínica con búsqueda intencionada de las siguientes condiciones:

- Enfermedades cardiovasculares relacionadas con la aterosclerosis.⁵ (III)
- Historia de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado (hombres < 55 años

Cuadro II Recomendaciones para realizar el perfil de lípidos de acuerdo con el factor de riesgo cardiovascular

Condición	Recomendación	Evidencia
Diabetes tipo 2	I	C
Enfermedad cardiovascular conocida	I	C
Hipertensión	I	C
Tabaquismo	I	C
IMC > 30 o circunferencia abdominal > 94 cm en hombres y > 80 en mujeres	I	C
Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura	I	C
Enfermedad inflamatoria crónica	I	C
Enfermedad renal crónica	I	C
Historia familiar de dislipidemias	IB	C

Fuente: ESC/EAS guidelines for the management of dislipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).⁷

o mujeres < 65 años), pancreatitis, obesidad, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia (colesterol-HDL < 40 mg/dL).

- Tabaquismo, alcohol, hipertensión arterial, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico.
- Uso de medicamentos que modifiquen el perfil de los lípidos.
- Causas secundarias de dislipidemia (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, insuficiencia renal, hiperglucemia).

Los individuos con niveles muy altos de triglicéridos (400 mg/dL) y aquellos con cifras superiores a 900 mg/dL tienen un riesgo incrementado de pancreatitis aguda y deben ser tratados por esta razón.¹² (IV)

En las mujeres pre y posmenopáusicas, la decisión de iniciar tratamiento debe basarse en su diagnóstico etiológico.¹² (1b)

En los pacientes con hipertrigliceridemia se debe evaluar la ingesta de alcohol y la presencia de diabetes e hipotiroidismo, para controlar estas condiciones subyacentes que pueden afectar el tratamiento.¹² (1b)

Tanto el Consenso Europeo como la Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología proponen clasificar las dislipidemias en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mixta e hipoalfalipoproteinemia. Esta calificación es útil para

hacer el diagnóstico diferencial de las dislipidemias (algoritmo 1).⁹ (IV)

Adicionalmente, deberá ser posible establecer el tipo de dislipidemia para determinar si es primaria o secundaria^{12,15} (C). En la dislipidemia secundaria, la prioridad es reducir los niveles séricos de triglicéridos para disminuir el riesgo de pancreatitis.¹² (C)

En la *Norma oficial mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias* se recomienda iniciar el escrutinio a partir de los 20 años de edad en los sujetos con factores de riesgo cardiovascular, con una periodicidad anual o bianual de acuerdo con el criterio médico, y cada cinco años en la población sin factores de riesgo. Sin embargo, dada la diversidad étnica, los consensos más recientes concuerdan en que las estrategias para prevenir los eventos vasculares deben ser adaptadas a las características de la población en la que se aplicarán. Las acciones deberán dar respuesta a los factores de riesgo más comunes. En nuestro país, las características más frecuentes son los niveles bajos de colesterol-HDL y la hipertrigliceridemia. En la población caucásica, la hipercolesterolemia es la anormalidad más común. Por lo anterior, los puntos críticos en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias de acuerdo con la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología se describen en el cuadro III.

Cuadro III Puntos críticos en el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias

1. El escrutinio 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 las siguientes: cardiopatía isquémica, insuficiencia carotídea, insuficiencia arterial de miembros inferiores, diabetes, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, así como otras dislipidemias primarias (disbetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia familiar, la hipoalfalipoproteinemia familiar) si coexisten con otro factor de riesgo cardiovascular, un trasplante, síndrome nefrótico o ingesta de antirretrovirales. Individuos con un riesgo superior a 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 de alta prioridad son candidatos para recibir tratamiento farmacológico.
7. Los casos no incluidos en el número previo no son prioritarios; su tratamiento deberá basarse en las 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 los 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 limítrofes 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 los casos en quienes el colesterol HDL no pueda ser corregido.
9. No se recomienda el uso de metas estratificadas para el colesterol LDL.
10. Las estatinas son los fármacos de primera elección en casos con hipercolesterolemia aislada; los fibratos lo son para la hipertrigliceridemia aislada.

Fuente: Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología⁴

Los niveles de colesterol están determinados por múltiples factores genéticos, así como por factores ambientales y hábitos dietéticos. La hipercolesterolemia puede ser secundaria a hipotiroidismo, síndrome nefrótico, Cushing, embarazo, anorexia nervosa, inmunosupresores y corticosteroides.

La posibilidad de hipercolesterolemia secundaria debe ser considerada antes de iniciar un tratamiento.⁹(A)

Tratamiento farmacológico

Existen seis grupos de medicamentos: inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (estatinas), inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba), secuestradores de ácidos biliares, derivados del ácido nicotínico niacina, derivados del ácido fibríco (fibratos) y ácidos grasos omega-3.

Las estatinas son los medicamentos más estudiados en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Un gran número de estudios han demostrado que disminuyen el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, tanto en la prevención primaria como en la secundaria; también se ha demostrado que disminuyen la progresión de la aterosclerosis coronaria.^{7,9} (A)

Las estatinas reducen la síntesis de colesterol a nivel hepático por inhibición de la competitividad de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa. La reducción de las concentraciones a nivel intracelular del colesterol induce la expresión del receptor de LDL en la superficie del hepatocito, lo cual resulta en un aumento de la extracción del colesterol-LDL de la sangre y secundariamente disminuye las concentraciones del colesterol-LDL circulante y apoB, incluyendo partículas de triglicéridos.^{7,9} (IIB) Se debe ser cauteloso en la prescripción de estatinas para la prevención primaria en personas con bajo riesgo cardiovascular. Pruebas actuales sugieren que el beneficio clínico es autónomo del tipo de estatina, pero depende de la meta terapéutica a la que se quiera llevar al paciente.^{7,9} (A) (cuadro IV).

El primer estudio que evaluó la asociación entre diabetes y estatinas mostró resultados contrarios a los esperados. Aun cuando la terapia con estatinas disminuye en gran medida el riesgo cardiovascular, incluso entre aquellos pacientes con riesgo de diabetes, la relación del tratamiento con estatinas en la incidencia de diabetes sigue siendo incierta, por lo que deberán diseñarse ensayos que aborden formalmente el tema.¹⁶ (A)

La ezetimiba es el primer fármaco que disminuye los lípidos e inhibe la absorción intestinal de colesterol en la dieta y ácidos biliares, sin afectar la absorción de nutrientes de las grasas solubles, así como la absorción del colesterol a través del borde intestinal en cepillo (en interacción con las proteínas NPC1L1). Es un efectivo reductor del colesterol-LDL, sobre

todo en combinación con las estatinas, pero su empleo requiere la valoración del médico especialista.^{7,9} (A)

La dosis de 10 mg/día de ezetimiba puede ser administrada en la mañana o por la noche, sin importar la ingesta de alimentos. No hay efectos clínicos significativos en la farmacocinética en cuanto a la edad, el sexo o la raza, ni requiere ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o insuficiencia renal grave IIB.^{7,9} (A)

La ezetimiba combinada con un secuestrador de ácidos biliares reduce adicionalmente las concentraciones del colesterol-LDL, sin aumentar los efectos adversos comparada con el tratamiento con un secuestrador.^{7,9}

Los secuestradores de los ácidos biliares son resinas de intercambio aniónico que se utilizan como adyuvantes en el tratamiento con estatinas para pacientes que requieren más reducción en el colesterol-LDL. El más reciente es el colesevelam, que es bien tolerado y constituye una opción como monoterapia para el incremento leve o moderado aislado del colesterol-LDL o como adyuvante en el tratamiento con estatinas o niacinas para dislipidemias mixtas más severas.¹² (1b)

El mecanismo de acción de las resinas de intercambio aniónico es la disminución de 15 a 30 % del colesterol-LDL, aumento de 3 a 5 % del colesterol-HDL, los triglicéridos no son afectados, 97 % de los ácidos biliares de origen endógeno es reabsorbido del intestino y regresado al hígado vía circulación portal; solo 3 % de los ácidos biliares es excretado en las heces.^{7,9} (A)

Es importante considerar los efectos secundarios con el uso de estos medicamentos: malestar abdominal, estreñimiento, flatulencia, hemorroides, impostación fecal, fisuras anales y transaminasas altas.

Los fibratos son agonistas del receptor alfa del activador de la proliferación de los peroxisomas, actúan en la vía de los factores de transcripción del metabolismo de los lípidos, tienen una gran eficacia en la disminución de los triglicéridos en ayuno y posprandial y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, pero su efecto en el colesterol-HDL es modesto. También disminuyen los

Cuadro IV Metas terapéuticas por alcanzar en los niveles de colesterol según el riesgo cardiovascular

Nivel de riesgo	LDL mg/dL	Colesterol-no-HDL (mg/dL)
Bajo	< 160	< 190
Medio	< 130	< 160
	Opcional < 100	Opcional < 130
Alto/muy alto	< 100	< 130
	Opcional < 70	Opcional < 100

Se deben alcanzar niveles de colesterol-LDL < 100 mg/dL o de colesterol-no HDL < 130 mg/dL en los pacientes con riesgo intermedio con proteína C reactiva de alta sensibilidad > 2 mg/dL o con aterosclerosis detectada por el índice de presión sistólica tobillo/brazo

niveles de los triglicéridos al aumentar la actividad de la lipoproteína lipasa, que hidroliza los triglicéridos de las LDL.^{7,9} (A) Si bien disminuyen la incidencia del infarto no fatal, en la enfermedad cardiovascular su eficacia *adversus* la de las estatinas no es tan buena.^{7,9} (IB) Si bien los fibratos son bien tolerados, pueden ocasionar efectos gastrointestinales (menos de 5 %) y rash (2 %). El riesgo de miopatía ha sido informado en 5.5 % con el uso de fibratos y estatinas.⁹ (IB)

La niacina disminuye las LDL y los triglicéridos y eleva las HDL. Su principales efectos secundarios son la rubicundez y el prurito, que aparecen a los 30 minutos de la ingesta y duran casi 30 minutos.¹² (IB)

Las estatinas están contraindicadas en mujeres embarazadas o que deseen embarazarse.¹² (IV)

Los ácidos grasos omega-3 (DHA y EPA) son eficaces en dosis altas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia severa. Las dosis altas de ácidos grasos omega-3 disminuyen la producción de VLDL y del colesterol-LDL, decremantan 20 a 45 % los triglicéridos y aumentan 5 a 10 % el colesterol-HDL. Durante el embarazo solo se indica el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia severa (≥ 900 mg/dL). El único medicamento recomendado es el aceite de pescado omega-3 después de una intensiva terapia dietética.

El papel de los triglicéridos como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares ha sido controversial, pero se ha demostrado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos son un factor de riesgo cardiovascular.

El riesgo de pancreatitis es significativo si los triglicéridos son > 10 mmol/L (> 880 mg/dL) y los pacientes sintomáticos ameritan manejo hospitalario con restricción de la ingesta de calorías y grasas (recomendado 10 a 15 %) y abstinencia de alcohol.

Debe iniciarse el tratamiento con fibratos (fenofibratos) con ácidos grasos omega-3 (2 a 4 g/día) como terapia conjunta o ácido nicotínico. En los diabéticos, debe iniciarse el tratamiento con insulina para un control adecuado de la glucemia. Por lo general, se observa un rápido descenso de las concentraciones de los triglicéridos en dos a cinco días.

Las estatinas son los medicamentos de primera elección en la hipercolesterolemia aislada, con mayores propiedades para disminuir el colesterol-LDL. Se recomiendan las dosis más altas o las máximas toleradas para alcanzar el nivel objetivo (cuadro V). Si existe intolerancia, puede considerarse el uso de secuestradores de ácidos biliares, el ácido nicotínico o la ezetimiba, sola o en combinación con los anteriores.^{7,9} (B)

La decisión de combinar una estatina con un fibrato debe ser individualizada y se indicará solo cuando su empleo esté sustentado. En los pacientes con alto riesgo, como aquellos con hipercolesterolemia primaria (homocigota o heterocigota) o con intolerancia a las estatinas, pueden considerarse otras combinaciones.

Las dosis recomendadas de las resinas de intercambio aniónico son las siguientes: (IIa)

Cuadro V Opciones para tratar farmacológicamente las dislipidemias

Trastorno lipídico	Monoterapia	% LDL	% HDL	% TGC	Terapia combinada	% LDL*	% HDL*	% TGC
Hipercolesterolemia LDL altas TG normales HDL normales	Estatinas	25-63 ↓	—	—	Estatina + ezetimiba	46-61 ↓	—	—
	Ezetimiba	18 ↓	—	—	Estatina + niacina	36-42 ↓	16-27 ↑	—
	Niacina	6-25 ↓	—	—	Estatina + BAS	45-64 ↓	—	—
	BAS	15-30 ↓	—	—	Estatina + niacina + BAS	66 ↓	16-27 ↑	—
				Niacina + BAS	25-55 ↓	16-27 ↑	—	
Hiperlipidemia mixta LDL altas TG altos HDL normales o bajas	Estatinas	25-45 ↓	5-15 ↑	5-37 ↓	Estatina + ácido fibríco	20-35 ↓	—	35 ↓
	Ácido fibríco	10-28 ↓	5-35 ↑	10-50 ↓	Niacina + estatina	36-42 ↓	16-27 ↑	15-45 ↓
	Niacina	6-25 ↓	8-38 ↑	30-50 ↓	Niacina + ácido fibríco	—	16-27 ↑	20-37 ↓
					Niacina + BAS	25-55 ↓	16-27 ↑	—
Hipertrigliceridemia	Estatinas	—	—	5-10 ↓	Niacina + ácido fibríco	—	16-27 ↑	20-37 ↓
	Ácido fibríco	—	—	30-50 ↓				
	Niacina	—	—	10-50 ↓				
HDL baja aislada	Ácido fibríco	—	6-12 ↑	—				
	Estatina	—	5-10 ↑	—				
	Niacina	—	5-35 ↑	—				

* Los cambios en el porcentaje son aproximados. LDL = lipoproteínas de baja densidad, TG = triglicéridos, HDL = lipoproteínas de alta densidad, BAS = secuestrador de ácidos biliares

- *Colestiramina*: 4 a 8 g/día, que se incrementan según tolerancia hasta 12 a 24 g/día, divididos en dos o tres dosis, antes o durante la comida.
- *Colestipol*: 5 a 10 g/día, que se incrementan según tolerancia hasta 15 a 30 g/día, divididos en dos o tres dosis, antes o durante la comida.
- *Colesevelam*: 3750 mg/día, divididos en dos tomas o una vez al día con las comidas.

Los fármacos de primera elección en la hiperlipidemia mixta son las estatinas y los fibratos. Con frecuencia es necesario su uso combinado. Es una práctica común iniciar una estatina si los niveles de colesterol son mayores que los de los triglicéridos. En caso contrario, se inicia el tratamiento con un fibrato. Sin embargo, un alto porcentaje de los casos no alcanza la normalización del colesterol-no HDL ni de los triglicéridos.

El empleo combinado de fibratos y estatinas se relaciona con mayor riesgo de miopatía; por ello, la combinación está contraindicada en los pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de miopatía (hipotiroidismo, insuficiencia renal, empleo de ciclosporina, eritromicina o itraconazol). Los fibratos están contraindicados en pacientes con daño severo hepático o renal o enfermedad de vesícula biliar. Se recomienda la medición de la concentración de la creatinina en los primeros 10 días del tratamiento y en las visitas subsecuentes.^{7,9} (IIa)

Metas terapéuticas

La corrección de los niveles de las LDL es prioritaria para el manejo del riesgo cardiovascular.^{7,9} (C)

La reducción de cada 40 mg/dL de colesterol-LDL se relaciona con 22 % de disminución en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. En la mayoría de los pacientes, se logra con monoterapia con estatinas. Por lo tanto, en los pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, la meta es alcanzar < 70 mg/dL de colesterol-LDL o reducir 50 % sus niveles basales.^{7,9} (IA) La meta en los pacientes con alto riesgo cardiovascular se extrapoló en varios ensayos clínicos; 2.5 mmol/L de colesterol-LDL (< 100 mg/dL) es el nivel indicado para este grupo de pacientes.^{7,9} (A)

Las metas secundarias son relación de colesterol total/colesterol-HDL < 4 mmol/L, apoB/apoA1 < 0.8 mmol/L, no colesterol-HDL < 3.5 mmol/L (< 130 mg/dL), proteína C reactiva < 2 mg/L y triglicéridos < 1.7 mmol/L (< 150 mg/dL).¹³ (clase IIA, nivel C)

Si bien no hay metas específicas para los niveles del colesterol-HDL ni de los triglicéridos, el incremento del nivel del colesterol-HDL predice la regresión de la aterosclerosis y el nivel bajo de colesterol-HDL se relaciona con la ocurrencia de eventos cardiovasculares, aun cuando el colesterol-LDL sea inferior a 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL).¹³ (clase IIA, nivel C)

La normalización de los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad no debe ser un objetivo secundario terapéutico, ya que no se ha demostrado su ventaja clínica.¹³ (IIB A, nivel C)

Las guías de prevención de la enfermedad cardiovascular recomiendan modular la intervención preventiva conforme el nivel de riesgo; asimismo, las metas pueden ser menos demandantes cuando el riesgo cardiovascular disminuye de muy alto a alto o moderado. Uno de los aspectos más controversiales en el tratamiento es alcanzar ciertos niveles de colesterol-LDL. *Adult Treatment Panel III Guidelines* recomienda metas estratificadas de acuerdo con el riesgo cardiovascular. Concentraciones < 100 mg/dL se indican en casos con cardiopatía isquémica o equivalente; valores < 130 mg/dL aplican a casos con dos o más factores de riesgo, pero con riesgo < 20 % a 10 años. Los individuos que pertenezcan a este grupo y con un riesgo calculado < 10 % son candidatos para tratamiento farmacológico si el colesterol-LDL es > 160 mg/dL. 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 nivel de colesterol-LDL < 160 mg/dL.⁹ (IIC)

Adherencia terapéutica

Una tercera parte de los pacientes con tratamiento por dislipidemia tiene mal apego terapéutico y, lo más grave, cuatro de cada cinco pacientes identificados con riesgo cardiovascular no llegan a la meta terapéutica^{7,9} (IIa).

Los factores que afectan la adherencia al tratamiento son la naturaleza asintomática y crónica de la enfermedad, los factores demográficos (como la edad y la educación), el conocimiento del paciente y su percepción de la dislipidemia, la forma como el profesional médico administra el tratamiento, las relaciones entre el paciente y los profesionales de la salud y los regímenes medicamentosos crónicos y complejos. Mención especial merece la resistencia al cambio en el estilo de vida por parte de los pacientes^{7,9} (IIa).

Por lo tanto, los objetivos en la práctica clínica son la iniciación del tratamiento en los pacientes con trastornos vasculares y en aquellos con alto riesgo de enfermedad vascular cerebral, el aumento de la dosis hasta alcanzar las concentraciones adecuadas de lípidos, siempre que sea posible, y conseguir la adherencia al tratamiento.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aServicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 24 Distrito Federal

^bServicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Ignacio García Téllez", Mérida, Yucatán

^cServicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Noroeste, Ciudad Obregón, Sonora

^dUnidad de Investigación Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal

^eServicio de Medicina Interna, Hospital Regional 1, Distrito Federal

^fDivisión de Excelencia Clínica, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, Distrito Federal

Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con: Laura del Pilar Torres-Arreola
Correo electrónico: laura.torres@imss.gob.mx

Referencias

- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
- The National Collaboration Centre for Primary Care. Lipid Modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. London: Royal College of General Practitioners; 2008. Última modificación: marzo de 2010.
- Aguilar-Salinas CA, Gómez-Díaz RA, Gómez-Pérez FJ. Dislipidemias de lo clínico a lo molecular. México: Intersistemas; 2008.
- Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Lerman-Garber I, Vázquez-Chávez C, Pérez-Méndez O, Posadas-Romero C. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev Endocrinol Nutr.* 2004;12(1):7-41.
- Secretaría de Salud. Norma oficial mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Diario Oficial de la Federación del 13 de julio de 2012.
- Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):999-1008.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dislipidemias: The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Hearth J.* 2011;32:1769-818.
- Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006;26(3):131-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Baird N, Brewer B, Clark L, Hunninghake D, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:e149-61.
- Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson JI, et al. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.
- Institute for Clinical Systems Improvement. [Sitio web]. Guidelines and more. Lipid management in adults. Eleventh edition. Institute for Clinical Systems Improvement; 2009. Disponible en https://www.icsi.org/guidelines__more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_cardiovascular_guidelines/lipid/
- Ministry of Health. Clinical Practice Guidelines. Lipids. Singapore: Ministry of Health; 2006.
- Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009;25(10):567-79.
- American Dietetic Association. Disorders of lipid metabolism. Evidence-based nutrition practice guideline. Chicago (IL): American Dietetic Association; 2011.
- Caja Costarricense de Seguro Social. Guías para la detección, el diagnóstico y el tratamiento de las dislipidemias para el primer nivel de atención. San José de Costa Rica: Caja Costarricense de Seguro Social; 2004.
- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai M, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1924-9.

Algoritmo 1 Escrutinio y diagnóstico de las dislipidemias

