

Segundo Consenso Uruguayo sobre Dislipemias.

Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.

Prólogo

En el prólogo del Primer Consenso Uruguayo sobre Dislipemias (1995) el Prof. Dr. Jorge Torres, por entonces Presidente de la Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis, auguraba: "Más importante aún es haber demostrado la posibilidad de una convocatoria multidisciplinaria amplia y entusiasta, con pocos precedentes en el medio en relación con cualquier otra temática médica, que permitió elaborar un consenso nacional y que, seguramente abre las puertas a reuniones posteriores en relación con otros factores de riesgo de aterosclerosis".

Desde entonces al presente los vertiginosos avances en áreas de diagnóstico y terapéutica de dislipemias motivaron en el seno de la Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis la decisión de convocar un nuevo consenso para actualizar el tema con el fin de seguir aportando a todo el medio médico nacional un instrumento práctico en la orientación para el manejo de los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas.

Con este fin y con la concurrencia de 81 expertos de toda la República, con un amplio abanico de especialidades médicas: generalistas, internistas, cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos, geriatras, hematólogos, laboratoristas, nutricionistas y gastroenterólogos, previa revisión del consenso anterior, se procedió a una reunión de altísimo nivel científico para definir la actual propuesta. Es de destacar que, en esta oportunidad, además de los concurrentes al evento previo, participaron los delegados departamentales de la Federación Médica del Interior, abocados a los planes de prevención y tratamiento de factores de riesgo de aterosclerosis lo que jerarquiza especialmente el alcance nacional de las conclusiones del presente documento.

En este volumen se encontrarán actualizados y rejerarquizados los aspectos de prevención primaria y secundaria a través de los aportes de la actual "medicina por evidencias" basada en estudios randomizados y controlados, los nuevos valores para categorizar el bajo y alto riesgo en población sin enfermedad demostrable y la discriminación entre los estudios a aplicar por el médico con fines prácticos y los que, por ahora, sólo se reservan a fines de investigación científica.

En el área nutricional se han remodelado directivas basadas en el correcto diagnóstico nutricional y se ha actualizado la prescripción de las grasas insaturadas y la incorporación definida de los antioxidantes naturales.

En los aspectos farmacológicos, de acuerdo a las evidencias señaladas se encontrará reubicado y destacado el papel de las estatinas en el tratamiento que se plantea cada vez en forma más precoz y agresiva en la prevención secundaria.

En este volumen aparecen, además, capítulos específicos que se han ido incorporando en relación con dislipemias como la corrección de la obesidad androide, la terapia de reemplazo hormonal en la mujer después de la menopausia y el manejo de las dislipemias en el anciano.

El desafío de nuestra Sociedad, Capítulo Uruguayo de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis, es mantener este tipo de actividades dinámicamente al compás de los cambios y que constituyan una tribuna científica abierta del pensar de los médicos uruguayos en las necesidades diagnósticas y terapéuticas de sus pacientes para luchar contra la enfermedad que produce la mayor mortalidad en el país y que sirva además como punto de referencia para los administradores de salud públicos y privados.

El camino está trazado y en el futuro, con adecuadas y nuevas evidencias seguramente incluiremos en estas acciones a los pediatras que tienen en su nivel de acción la masa poblacional a la que los cambios de estilo de vida y la prevención precoz, más resultados positivos aportará en futuras décadas.

Prof. Dr. Milton B. Portos.

Presidente de la Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis (SUDEAT)

Prólogo al Primer Consenso.

Las enfermedades vasculares, tanto cardíacas como cerebrales, constituyen en nuestro país, como en otros del mundo occidental, la primera causa de muerte en la población adulta.

La patología subyacente a estas afecciones, la aterosclerosis, se constituye entonces en un área de interés común a la mayor parte de las disciplinas médicas.

La frecuencia y variedad de cuadros clínicos de los cuales la aterosclerosis es responsable, explica que distintos especialistas se ocupen del tema desde diversos ángulos. Médicos generalistas, internistas, cardiólogos, neurólogos, endocrinólogos, diabetólogos, nutricionistas, patólogos, etc., dirigen su atención

hacia los aspectos que le son específicos, canalizando sus esfuerzos a través de Sociedades Científicas, Cátedras y otros organismos, con enfoques parciales y diversos.

Surge así, en el año 1992, la idea de crear un ámbito común de análisis y discusión del tema, que cristaliza en la creación de la Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis (SUDEAT). Su primer Comité Ejecutivo integrado por colegas de distintas especialidades, refleja el carácter multidisciplinario que necesariamente debe ser su característica.

Desde entonces, se han desarrollado diversas actividades. Por un lado, se ha integrado a la SOLAT (Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis) constituyéndose en el capítulo uruguayo de dicha Sociedad, cuya sede es de carácter rotativo siendo actualmente la ciudad de Bogotá.

Por otra parte se han realizado encuentros científicos con participación de expertos nacionales y extranjeros, de los cuales han surgido la necesidad de una profundización en el estudio y conocimiento de cada uno de los factores que intervienen en la patogénesis de la aterosclerosis.

Conociendo la importancia de las dislipidemias como factor de riesgo mayor en su producción, se decide la realización de un encuentro nacional de profesionales involucrados en la temática, para discutir los principales aspectos diagnósticos y terapéuticos de este trastorno metabólico tan frecuente en nuestra población.

Fueron convocados representantes de Sociedades Científicas, Cátedras y otras entidades oficiales y privadas de Montevideo y del Interior, quienes aportaron la opinión de los grupos científicos o lugares de trabajo que representaban.

Es así que en tres jornadas intensas de discusión y análisis, realizadas en Montevideo en los meses de abril y mayo, se llega al Primer Consenso Nacional sobre dislipidemias cuyas recomendaciones se resumen en esta publicación.

No se nos escapa que sobre este tema pueden existir diferentes opiniones y que algunas de las afirmaciones necesiten el aval del paso del tiempo y de la experiencia para probar su veracidad o su error. Tampoco es menos cierto que la discusión abierta y sincera permitió ordenar y clasificar buena parte de la información disponible actualmente sobre este tópico.

Más importante aún, es haber demostrado la posibilidad de una convocatoria multidisciplinaria amplia y entusiasta, con pocos precedentes en el medio en relación a cualquier otra temática médica, que permitió elaborar un consenso nacional y que seguramente abre las puertas a reuniones posteriores en relación a los otros factores de riesgo para la aterosclerosis.

Esperamos que la publicación de este documento y su divulgación permitan al cuerpo médico unificar criterios sobre el manejo juicioso de las dislipidemias en nuestro medio. Creemos que el esfuerzo no fue inútil ya que, en definitiva, la meta es mejorar la calidad de vida de la población iniciando caminos para la prevención de estas enfermedades.

Prof. Dr. Jorge Torres

Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT)

A) Bases científicas para el consenso

1. Introducción: aterosclerosis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido que la aterosclerosis es la enfermedad "epidémica" más preocupante en el mundo occidental, ya que sus principales manifestaciones, relacionadas con la cardiopatía isquémica (CI) y las enfermedades cerebro vasculares (EVC) tienen una altísima tasa de morbimortalidad.

En los EE.UU., se calcula que un millón de personas sufren cada año su primer infarto de miocardio, de ellos sobreviven 400.000, de los cuales fallecen 50.000 al año siguiente por otro episodio agudo.

En nuestro país, las cifras de morbimortalidad por CI también son preocupantes. Según datos de la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular en el año 1992 el porcentaje de muertes por enfermedad cardiovascular fue de 37,9% del total de muertes ocurridas en el país. La tasa de mortalidad por 100.000 habitantes para ese mismo año fue de 363,19 para enfermedades del aparato circulatorio y de 115,82 para cardiopatía isquémica.

Se ha calculado que si fuera posible eliminar la CI y sus consecuencias en conjunto, el promedio de sobrevivencia de una población aumentaría en 7,5 años en los hombres y 9 en las mujeres, lo cual es superior al impacto combinado del cáncer, traumatismos y afecciones respiratorias sobre las tasas de mortalidad.

Por otra parte, el costo económico que tienen estas afecciones (que requieren en general alta tecnología diagnóstica y terapéutica), sobre los sistemas de salud y por ende en los gastos estatales y privados, justifican ampliamente el esfuerzo de los médicos y las instituciones dirigidos a la prevención.

En la última década, las cifras de morbimortalidad tienen una tendencia a la disminución en todo el mundo, en parte debido a los avances tecnológicos, pero también por las campañas de prevención que se han iniciado.

El concepto de aterosclerosis como una alteración vinculada a los procesos de envejecimiento natural de las paredes arteriales, que se inicia en edad temprana de la vida y progresa inexorablemente debe ser modificado.

En las últimas décadas, se han acumulado evidencias suficientes (de autopsias, clínicas y experimentales) que permiten afirmar que el desarrollo de la placa de ateroma y su progresión es un proceso altamente complejo, multifactorial, que puede iniciarse incluso en la infancia en personas susceptibles, ser detenido o enlentecido en su progresión e incluso retroceder.

Se han publicado un conjunto de estudios cuyo objetivo era demostrar la disminución de la progresión de la aterosclerosis y el aumento de la regresión de la misma con tratamientos que disminuyen el colesterol. En todos ellos se utilizó la cineangiografía cuantitativa como criterio evolutivo de la afección, realizando una al ingreso del estudio y otra de control después de los dos años de iniciado el mismo. Se observó una menor progresión y mayor regresión de la aterosclerosis en este conjunto de ensayos. Estos estudios se realizaron con un número limitado de enfermos, por lo que los eventos clínicos no se modificaron en forma demostrable. Este hecho estimuló el desarrollo de estudios con un número significativo de pacientes en que los puntos finales fueron eventos clínicos. El primer estudio que demostró un descenso significativo de infarto de miocardio y muerte fue el 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study).

La disminución del número de infartos observada en estos dos estudios se atribuye a una estabilización de la placa aterosclerótica en la que disminuye su contenido lipídico sin modificar el componente fibroso por lo cual tiene menor tendencia a romperse y originar los episodios de infarto de miocardio o angina inestable.

En relación a lo antedicho, el esfuerzo de la medicina en los últimos años se ha dirigido a la identificación de los llamados factores de riesgo para aterosclerosis.

Se denominan factores de riesgo, para una determinada enfermedad "aquellos hábitos, características o anomalías asociadas a un franco incremento (más de 100%) de la susceptibilidad para su desarrollo" (Stamler 1967).

Es decir que la existencia de uno o más de estos factores en un individuo, lo lleva en una altísima proporción de casos a presentar manifestaciones clínicas vinculadas con la progresión de la enfermedad (en este caso la aterosclerosis).

El conocimiento de los factores de riesgo deriva de los estudios longitudinales, en los que se toma una población sana en la etapa inicial, se estudian los diferentes factores presuntamente vinculados con la enfermedad y se controla el grupo con exámenes periódicos y la aparición de los cuadros clínicos vinculados con la aterosclerosis (infarto agudo de miocardio (IAM), muerte súbita, etcétera). El más conocido y punto de referencia es el estudio de Framingham que se inició en 1948 y aún continúa.

De su análisis ha surgido el concepto de factores de riesgo no modificables, como son el sexo, la edad y los antecedentes familiares. Estos últimos traducen la posibilidad de una disposición genética que puede manifestarse a distintos niveles (susceptibilidad del endotelio, dislipidemias familiares, etc.) Si bien sobre estos factores el médico no puede actuar sirven para identificar un grupo de mayor susceptibilidad para la aterosclerosis.

De mayor interés es el reconocimiento de los factores de riesgo modificables, ya que sobre ellos se centrarán las estrategias preventivas (tabla 1).

Con respecto al HDL-C, niveles > 60 mg/dl se consideran un factor protector o de riesgo negativo.

2. Lípidos y aterosclerosis

Las lipoproteínas (Lp) son grandes agregados de lípidos y proteínas. Su función consiste en el transporte específico de los lípidos en el plasma. En estas partículas, los lípidos (colesterol, triglicéridos, etc.), insolubles en el agua, son recubiertos por una capa de fosfolípidos y en la superficie se depositan las proteínas llamadas apolipoproteínas (apoLp).

Así bajo la forma de Lp que son solubles en el medio acuoso de la sangre los lípidos pueden ser transportados hacia los tejidos, hígado, etc. Además por medio de las apo Lp, las Lp se unen a los receptores celulares y a las enzimas que intervienen en el metabolismo lipídico.

Según el contenido en lípidos y apo Lp, las Lp varían sus propiedades, lo que ha permitido su separación y aislamiento por distintos métodos (ultracentrifugación-flotación, electroforesis, etcétera).

Después de la ultracentrifugación una parte de las Lp tiene menor densidad que el agua y flota en la superficie, son los denominados quilomicrones, partículas muy ricas en triglicéridos exógenos. Las otras fracciones, de acuerdo a sus densidades se denominan: VLDL (Very Low Density Lipoproteins), partículas ricas en triglicéridos endógenos; LDL (Low Density Lipoproteins) partículas ricas en colesterol esterificado y las HDL (High Density Lipoproteins), transportan fosfolípidos y colesterol de acuerdo a su momento metabólico.

Si se realiza una electroforesis las Lp se separan en función de su movilidad en el campo eléctrico, siendo la velocidad de migración proporcional a la carga de sus partículas produciéndose las siguientes bandas:

quilomicrones, betalipoproteínas que corresponden a las LDL; prebetalipoproteínas a las VLDL y las alfalipoproteínas a las HDL.

Actualmente se conoce que las fracciones lipídicas no tienen el mismo papel aterogénico.

Está demostrado que los niveles de LDL, se correlacionan más con el riesgo coronario que los niveles de colesterol total particularmente en mujeres, donde los altos niveles de HDL tienden a disminuir el índice de aterogenicidad. El LDL y las IDL (lipoproteínas de densidad intermedia, que son los remanentes lipoproteicos de las VLDL), tienen un gran rol aterogénico demostrado.

Frente a los cambios que se producen a nivel endotelial (por los distintos factores que intervienen y alteran su permeabilidad), se ve facilitada la penetración de las partículas LDL en el espacio subendotelial; esta penetración está facilitada cuando existen niveles de LDL aumentados en la sangre; lo cual incrementa también el proceso de oxidación. El LDL oxidado es citotóxico por sí mismo lo que acelera la formación de las lesiones grasas.

En cuanto al HDL, se ha confirmado, desde los estudios de Framingham del año 1977 presentados por Castelli, la relación inversa de sus niveles con el desarrollo de enfermedad coronaria.

Existen varios roles metabólicos conocidos de los HDL que podrían explicar su rol protector contra la aterosclerosis. El HDL-colesterol transporta el colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para su excreción o conversión en ácidos biliares, proceso conocido como transporte inverso del colesterol.

Por otra parte, tendría un rol inhibitorio de la oxidación de las LDL, a la vez que modifica la distribución de sus partículas y un efecto protector directo sobre el endotelio vascular (figura 1).

Los valores anormalmente bajos de HDL deben ser mirados como un riesgo significativo de CI especialmente aquellos muy bajos como se ve en las hipoalfalipoproteinemias; estos hechos podrían dar base científica a los que postulan disminuir el umbral del nivel de colesterol total para iniciar el tratamiento, sobre todo en los que tienen una historia familiar de CI en edades tempranas. Sería también un incentivo para lograr niveles más bajos de LDL (cerca de 100 mg/dl) en esos grupos.

En cuanto a los triglicéridos hay hallazgos epidemiológicos mixtos respecto a la relación entre triglicéridos plasmáticos y la enfermedad vascular coronaria.

La mayoría de los estudios prospectivos muestran una relación positiva significativa de riesgo.

Su acción se interrelaciona con otras alteraciones lipídicas que incrementan el riesgo aterogénico, a saber: niveles bajos de HDL-C, incremento de LDL pequeño y denso (perfil B) y alteración de la lipemia postprandial así como alteraciones de la trombicidad.

Es evidente que no todas las formas de hipertrigliceridemia generan el mismo riesgo vascular.

La hipertrigliceridemia familiar combinada, la disbetalipoproteinemia, la diabetes mellitus, la obesidad central y la que acompaña al síndrome de resistencia insulínica, está vinculada con mayor riesgo de enfermedad vascular coronaria.

De acuerdo al estudio Framingham el nivel de triglicéridos plasmáticos constituye un factor de riesgo independiente en las mujeres.

Otra fracción con rol aterogénico demostrado es la Lp(a), que sería un factor de riesgo independiente para CI y ECV y un nexo fisiopatológico entre aterosclerosis y trombosis. Su dosificación en el laboratorio no ha entrado aún en la práctica, aunque se considera que podría ser un marcador de aterosclerosis.

3. Endotelio vascular y aterosclerosis

En los últimos años se le ha atribuido al endotelio un rol fundamental en el proceso que conduce a la aterosclerosis.

Hasta ese entonces, el endotelio era considerado simplemente una barrera protectora que impedía el paso de diversos elementos al interior de la pared del vaso.

En el momento actual se le reconoce como el principal órgano endócrino, secretor de infinidad de sustancias que tienen como funciones: a) regulación de la vasomotricidad y crecimiento de fibras musculares lisas; b) acción antiadhesiva celular y c) acción anticoagulante. Es interesante que segrega sustancias que favorecen y otras que se oponen a estas acciones surgiendo como resultado final en el sujeto normal acciones predominantemente vasodilatadoras, antiadhesivas celulares y anticoagulantes.

Los factores de riesgo vascular (dislipidemias, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y otros) actuarían agrediendo al endotelio.

Inicialmente se produce una disfunción endotelial que se evidencia a través de la pérdida de la acción vasodilatadora de la acetilcolina.

Más adelante se producen lesiones que facilitan la adhesión de leucocitos-monocitos que entran a la pared vascular, así como partículas de LDL que se oxidan.

Estas LDL oxidadas penetran en los linfocitos-monocitos que se transforman en macrófagos. Dado que tienen capacidad de expulsar las LDL se siguen cargando transformándose en células espumosas que finalmente estallarán quedando núcleos lipídicos en el seno de la pared.

Simultáneamente las fibras musculares lisas migran a la capa subendotelial segregando fibras colágenas que rodean el núcleo lipídico constituyéndose la placa de ateroma.

4. Prevalencia de dislipemias en nuestro medio

Las cifras de colesterol (el más estudiado) difieren según los países y las zonas, en estrecha relación con su estilo de vida y en particular los hábitos dietéticos.

Este problema es de gran interés ya que se han relacionado los niveles de colesterol con el porcentaje de muertes por cardiopatía isquémica, mostrando que hay una relación lineal. Como se ve en la figura 2, en Finlandia, donde las cifras de colesterol promedio están en 275 mg/dl, la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes (por CI) es de 600.

En nuestro país, si bien los laboratorios realizan diariamente una enorme cantidad de determinaciones de colesterol y fracciones, no existe un estudio que informe sobre cual sería la media habitual de los lípidos en una muestra representativa de nuestra población.

A pesar de esto se puede inferir de algunos estudios aislados que la prevalencia de dislipidemias es alta. Citamos algunos ejemplos.

Un estudio de Tavella, Seré y colaboradores en una población concurrente al "Carné de Salud" demostró los siguientes resultados sobre 100 casos seleccionados al azar: las cifras fueron analizadas por edades, como se ve en las figuras 3 y 4, concluyendo que entre las edades de 45 a 60 años el valor promedio del colesterol era de 263 mg/dl y el de LDL de 158 mg/dl.

Otro estudio realizado por Alallón, Giménez y colaboradores en el Hospital de Clínicas tomando 47 donantes de sangre y 99 estudiantes que concurren a la División Universitaria de la Salud obtuvo los siguientes resultados: en el grupo de donantes el promedio era de 191 mg/dl para CT y en los estudiantes con una edad promedio de 22 años, el 10% tenían un riesgo aterogénico elevado.

Por otra parte, en otros dos estudios realizados por Clara Scolnik de Grumberg, Marina Mastropiero y colaboradores, con el asesoramiento estadístico del Dr. Jorge Pouzo, se destacan los siguientes datos: en una muestra de personas que concurrían a obtener el "Carné de Salud" se estudiaron en uno, 384 (192 de cada sexo) y en el otro estudio 723. Sin entrar en el detalle de los resultados se destaca lo siguiente:

considerando toda la muestra 66% de los hombres y 67% de las mujeres tenían cifras de colesterol por encima de 200 mg/dl; otro hallazgo a destacar fueron las cifras descendidas del HDL por debajo de 35 mg/dl, en 32% de los hombres y en 10% de las mujeres en toda la muestra; al analizarlo por edades, en el grupo entre 15 y 24 años se encontraron valores bajos de HDL en 12%.

Los últimos datos del MSP publicados en el Boletín Epidemiológico de Enfermedades Cardiovasculares (1995) obtenidas en el período 1991-1993, concluyen que 58,68% de los hombres y 57,42% de las mujeres entre 19 y más de 60 años tienen CT por encima de 200 mg/dl.

5. Importancia de la prevención

Destacamos las bases de prevención: A) primaria y B) secundaria (tabla 2).

A) Prevención primaria

Entendemos por prevención primaria aquella que se aplica a una población sin elementos clínicos que permitan detectar enfermedad (ateromatosis vascular) con el objetivo de prevenir el desarrollo de la misma. Esta población es muy numerosa e inhomogénea y abarca buena parte de la población considerada sana, aunque con riesgos diferentes de padecer enfermedad vascular (infarto de miocardio, accidente vascular encefálico, arteriopatía de miembros inferiores, etcétera).

Por lo tanto las medidas a adoptar serán diferentes debiendo evaluar no sólo la multifactorialidad del riesgo sino la relación costo beneficio de la intervención.

En los últimos 15 años se han realizado varios estudios de intervención con fármacos en la prevención primaria de eventos cardíacos, evaluando el impacto de las mismas tanto en la mortalidad cardiovascular como en la mortalidad total. Dentro de los más importantes se destacan: a) el estudio Cooperativo de la OMS, b) el estudio LRCPPPT (Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial) comparando el efecto de la colestiramina (colestipos vs. placebo), c) el estudio que estudió más de 4.000 pacientes randomizados a recibir gemfibrozil versus placebo con un seguimiento a 5 años.

Estos estudios, si bien mostraron una reducción estadísticamente significativa de los eventos coronarios y la mortalidad cardiovascular, evidenciaron un aumento en las causas no coronarias de mortalidad, haciendo no significativo el efecto global. En el caso del estudio de la OMS existió 11% de exceso de mortalidad total en el grupo tratado con clofibrate.

El avance en la investigación con estudios randomizados y doble ciegos permitió conocer dos trabajos trascendentes en el área:

a) El estudio (West of Scotland Coronary Prevention Study) con 6595 pacientes con cifras de colesterol total en valores de 272 ± 23 mg%, randomizados a tratamiento con praestatina 40 mg/día o placebo. Este es el primer estudio randomizado y doble ciego en pacientes donde el uso de una estatina, en pacientes con

niveles de colesterol total moderadamente elevados, disminuyó significativamente la incidencia de infarto de miocardio y muerte de causa cardiovascular sin aumentar el riesgo de muerte por causas no cardiovasculares.

b) El estudio AFCAPS/Tex. CAPS de reciente publicación (27 de Mayo de 1998) donde un total de 5.608 hombres y 997 mujeres con colesterol total y LDL colesterol promedio y HDL colesterol por debajo del promedio, fueron randomizados a recibir lovastatina vs. placebo. Se evidenció una reducción de 40% en la incidencia de infarto de miocardio y de 25% en eventos coronarios.

Estos últimos estudios, fundamentalmente el que analiza mortalidad, nos demuestran la efectividad terapéutica de las estatinas para la prevención primaria en poblaciones de mediano riesgo cardiovascular.

B) Prevención secundaria

Corresponde a la prevención que se inicia en personas que ya han tenido una manifestación o evidencia clínica indiscutible de enfermedad vascular aterosclerótica con la finalidad de evitar la progresión de la misma. Son objetivos de gran interés la posibilidad de estabilización y regresión de lesiones vasculares ateroscleróticas y el cambio de la respuesta endotelial a estímulos vasodilatadores fisiológicos.

En estos grupos el riesgo de un nuevo evento es siempre mayor a la población de prevención primaria y se debe ser terapéuticamente más agresivo. Los estudios de intervención en prevención secundaria han proliferado en los últimos 10 años, donde se han publicado más de 15 trabajos de regresión y estabilización de placa aterosclerótica sobre todo en el árbol coronario.

Pero son los estudios randomizados y doble ciego de poblaciones destinados a evaluar eventos coronarios y mortalidad los que aportan información más contundente en relación a la prevención secundaria. El estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) randomizó un número de 4.444 pacientes con angina o infarto de miocardio previo con colesterol total entre 210 y 310 mg% a simvastatina 20 mg vs. placebo con un seguimiento de 5,4 años. La reducción en colesterol total fue de 25%, el LDL colesterol se redujo en 35%, HDL colesterol se incrementó en 8% y fundamentalmente una reducción de 41% en la mortalidad coronaria y 33% en la total ($p=0,00001$).

Esta reducción de riesgo también se evidenció en los subgrupos de mujeres, en los mayores de 60 años y en los diabéticos.

El estudio CARE (Cholesterol And Recurrent Events) incluyó 4.159 pacientes con infarto de miocardio previo, con niveles de colesterol total por debajo de 240 mg% los que fueron randomizados a pravastatina 40 mg vs. placebo. Aquí la disminución de eventos y mortalidad coronarios fue de 24% ($p < 0,003$), se redujo el accidente vascular encefálico (AVE) en 31% ($p < 0,03$) pero no existió variación significativa en la mortalidad total.

Este estudio demostró además que los subgrupos más beneficiados eran aquellos con colesterol LDL mayor de 125 mg%.

Evidentemente el beneficio logrado por una intervención depende siempre del riesgo previo de padecer la misma y de la prevalencia de la enfermedad en la población. Cuando hablamos de prevención secundaria el riesgo es siempre elevado y justifica una intervención más intensa y enérgica. En prevención primaria debemos valorar siempre todos los factores de para decidir cuando y con que intensidad actuar. En otros grupos etarios y en mujeres el uso de tablas grupos de riesgo podría ser de orientación para definir el inicio de la terapéutica.

B) Diagnóstico

En las etapas diagnósticas el interrogatorio y el examen físico, son siempre prioritarios e imprescindibles. Permiten detectar los antecedentes familiares de enfermedades relacionadas con aterosclerosis, los antecedentes personales para definir los factores de riesgo asociados y los datos del examen físico, así como los hábitos dietéticos, etc. Siempre que sea posible se propone volcar los datos en una hoja diseñada para tales fines, lo que facilitará seguir la evolución y obtener conclusiones.

1. Estudio lipídico.

Se considera como estudio lipídico básico (ELB) las siguientes determinaciones que se detallan en la tabla 3.

2. Condiciones para la obtención de las muestras y de las técnicas a utilizar.

La obtención de la muestra de sangre debe respetar las siguientes condiciones:

ayuno de 9 a 12 horas; no ingesta de alcohol el día previo.

El aspecto del suero debe informarse como: claro (normal), opalescente, turbio o lechoso (anormal) y los test de los quilomicrones negativos o positivos; si son positivos debe indicarse el aspecto del infranadante, claro o turbio.

Se sugiere a todos los laboratorios clínicos que deben realizar controles de calidad (fase analítica) a través de controles internos (precisión) y de controles nacionales o internacionales (exactitud) sobre los distintos parámetros. Se recomienda (a nivel de los laboratorios) que las técnicas presenten un coeficiente de variación para dos niveles diferentes (reproducibilidad) menor a 5% para colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos.

3. Valores de referencia.

Los valores de referencia en hombres y mujeres > 19 años para CT, TG, HDL-C, LDL-C y IA están basados en el Consenso del Programa Nacional del Colesterol de los Estados Unidos (NCEP) (1993) y el Consenso Brasileiro sobre Dislipoproteinemias (1993) (tabla 4).

4. Frecuencia de los estudios y controles posteriores.

La evaluación del primer estudio se hará teniendo en cuenta los valores de referencia, ya señalados como: deseables, límites o anormales (tabla 4).

Si los valores son deseables, se repetirán a los 5 años, excepto que estemos en presencia de un paciente con una enfermedad vascular definida, con antecedentes familiares de afección vascular antes de los 55 años o 2 o más factores de riesgo. En este caso, se pedirán estudios lipídicos especializados, y se valorarán los resultados para decidir conducta.

Si los valores son límites, la conducta variará según presente o no factores de riesgo asociados. Si tiene menos de 2 factores de riesgo asociados se repiten los estudios a los 2 años, si tiene más de 2 factores de riesgo asociados se procede como en el caso de valores anormales (que veremos a continuación). Si los valores son anormales, debe repetirse el estudio con un intervalo de 1 a 4 semanas. Interpretación del resultado del tercer estudio.

El valor aceptado será el promedio de los 2 estudios más próximos.

Si corresponde a un valor deseable se procederá como en este caso.

Si los valores son anormales o límites se procederá como corresponde.

En la figura 5 se esquematizan estas situaciones.

5. Población a estudiar.

A nivel clínico.

Se recomienda la realización de un estudio lipídico básico a todo paciente con: enfermedad vascular constituida (cardíaca, encefálica o periférica), antecedentes familiares de dislipemias o enfermedad aterosclerótica precoz, portadores de uno o más factores de riesgo mayores.

A nivel de grupos de población.

Estos estudios son en general planificados por instituciones estatales o privadas y en estos se recomienda incluir:

toda persona del sexo masculino mayor de 19 años, personas de sexo femenino mayores de 45 años o con menopausia precoz.

Se recomienda realizar un estudio lipídico básico.

6. Clasificaciones de las dislipoproteinemias.

Según los resultados del estudio lipídico básico, las dislipemias pueden ser clasificadas como se ve en la tabla 5.

Otra clasificación es la etiológica, en primarias y secundarias como se esquematiza en la tabla 6.

Por último las hiperlipoproteinemias primarias pueden ser clasificadas desde el punto de vista fisiopatológico como se ve en la tabla 7.

C) Directivas para la prevención y el tratamiento.

El objetivo fundamental del tratamiento de las dislipidemias es la prevención primaria y secundaria de las aterosclerosis y sus complicaciones (fundamentalmente la CI, AVE isquémico, arteriopatías obstructivas).

Todas las medidas que se plantean deben ser iniciadas precozmente y deben ser completas y continuadas.

En esta etapa del Consenso las recomendaciones están dirigidas fundamentalmente para ser instrumentadas a nivel clínico, es decir, en el consultorio médico.

Este tiene las mejores oportunidades de estar en contacto con pacientes jóvenes donde las acciones preventivas son fundamentales y también con aquellos portadores de complicaciones vasculares en los cuales el tratamiento y sus exigencias serán más enérgicas.

A nivel de población general, serán de fundamental importancia los programas de educación a distintos niveles, en particular aquellos destinados a modificar los hábitos de vida que han demostrado ser nocivos: tabaquismo, sedentarismo, dietas hipercalóricas e hipergrasas (tabla 8).

1. Ejercicio.

Debe constituirse en un hábito natural, que se irá adquiriendo progresivamente siendo lo aconsejable el ejercicio aeróbico.

Al inicio, solamente se le indicará caminatas, prescindir del uso de locomoción en lo posible; en una segunda etapa, se recomendará un ejercicio (caminata) por lo menos tres veces por semana durante 30 minutos, en forma regular; más adelante y según los años, podrá instrumentarse un ejercicio programado y controlado.

2. Recomendaciones dietéticas.

Introducción

Ciertas características de la alimentación pueden ser consideradas factores de riesgo ambientales que participan en la etiología o agravan alteraciones metabólicas o enfermedades asociadas a la aterosclerosis.

La ingesta hipercalórica y rica en grasas, se asocia entre otros factores, a mayor prevalencia de obesidad.

La cantidad y calidad de las grasas, guarda relación con el perfil lipídico. Dietas ricas en ácidos grasos saturados y colesterol, modifican los niveles séricos de colesterol y aumentan el riesgo de enfermedad coronaria. Mientras tanto, las poblaciones que consumen dietas ricas en ácidos grasos insaturados, en especial los de tipo omega 3, provenientes de pescados, presentan baja incidencia de enfermedad coronaria.

La población uruguaya tiene un patrón alimenticio particular, caracterizado por un sobreconsumo calórico y elevada ingesta de grasas, ubicándose en relación al mundo, dentro de 25% de los países con mayor consumo.

Las grasas saturadas representan 40% de las grasas totales. Ello se debe a la alta ingesta de productos animales. La fibra dietética es el único factor que podría contrarrestar los efectos adversos de una alimentación altamente aterogénica.

Recomendaciones dietéticas.

El plan de alimentación adecuado al tipo de dislipemia, debe instalarse en forma precoz y estructurarse de manera que permita un cumplimiento permanente y un cambio definitivo de los hábitos alimentarios.

La finalidad del régimen es la normalización de los niveles plasmáticos de las distintas fracciones de colesterol o triglicéridos o ambos. Además debe considerarse:

1. Proporcionar una alimentación equilibrada capaz de asegurar los requerimientos nutricionales y permitir el bienestar biopsicosocial del enfermo.

2. Atender las enfermedades asociadas frecuentemente que son además factores de riesgo (obesidad, diabetes, hiperuricemia, hipertensión arterial).

3. Ajustar el plan de alimentación a los hábitos previos, la motivación, la disponibilidad económica y las posibilidades reales del paciente.

Las recomendaciones dietéticas deben formularse en forma individual en todos los casos en que sea posible, dado que es la única forma de garantizar una adaptación real y práctica a cada paciente, en función del diagnóstico nutricional, de la ingesta previa y de la presencia de otros factores de riesgo o enfermedades asociadas.

Se desaconseja la entrega de listados de alimentos contraindicados en forma aislada por dos razones fundamentales: generan rechazo en los pacientes pues no plantean soluciones sino prohibiciones y, en segundo lugar, porque obvian bases fundamentales del tratamiento (selección adecuada de grasas, aumento de fibras y eventual contraindicación de azúcares refinados).

De igual forma, deben evitarse materiales preimpresos con listados de alimentos estándar, ya que impiden cumplir con las consideraciones de los puntos 2 y 3.

Luego de iniciada la dietoterapia se verificará la adhesión a la dieta a las 4-6 semanas.

En todo plan dietético se tendrán en cuenta los siguientes lineamientos:

1. Ajuste del aporte calórico.

Para esto se tendrá en cuenta el diagnóstico nutricional, en el sentido de definir si existe sobrepeso u obesidad, en especial obesidad central por determinar mayor riesgo metabólico. En estos casos se indicará la reducción del valor calórico total (VCT) según aspectos individuales: ingesta previa, edad, sexo y actividad física.

La disminución del peso, aunque sea leve (10% del peso inicial), mejora en gran medida el perfil lipídico, en especial la hipertrigliceridemia.

La experiencia indica que la modificación global de los hábitos provoca una disminución del peso corporal, aun sin dietas de balance, por lo menos al inicio del tratamiento.

2. Reducción del aporte lipídico.

Las recomendaciones actuales para población general indican restringir el consumo de grasas a 25% del VCT, cifra habitualmente superada en la alimentación de nuestro medio.

Con un encare terapéutico, se recomienda:

No superar 30% del VCT.

No restringir a valores inferiores a 25% (no indicar dietas hipograsas), para evitar el descenso del HDL-colesterol.

3. Modificación de la calidad de las grasas.

Reducción de las grasas saturadas y colesterol

Su ingesta se asocia al aumento del LDL, por lo que se recomienda:

Restringir el consumo de grasa saturada a 7-10% del VCT.

Limitar el colesterol a 100 mg/1.000 calorías (no superar 200 mg/día). Es ideal definir la cantidad tomando como referencia la ingesta previa.

Aumento de las grasas insaturadas.

Los ácidos grasos mono y poliinsaturados contribuyen al descenso del LDL y aumento del HDL, a través de modificaciones en la síntesis y catabolismo de las lipoproteínas.

Se recomienda:

Indicar grasa poliinsaturada en una cantidad equivalente a 10% del VCT.

Indicar grasa monoinsaturada en una cantidad equivalente a 10-13% del VCT.

Debe vigilarse además la relación de los ácidos grasos omega 3 y omega 6, alcanzando un índice entre 1:5 y 1:10.

Exclusión de grasas con isómeros de tipo trans.

Las grasas resultantes de la hidrogenación de aceites vegetales son utilizadas por la industria para la elaboración de margarinas, como ingredientes de diferentes productos panificados u otros y como medio de cocción para frituras. Tienen un efecto aterogénico de similares características al de las grasas saturadas.

Se recomienda:

Prohibir el uso de margarinas vegetales y contraindicar preparaciones elaboradas con aceites hidrogenados.

4. Aumento de la fibra total.

Su incremento es una de las medidas dietéticas más importantes ya que facilita la excreción de grasas y colesterol y enlentece la absorción de los azúcares. Además confiere saciedad al régimen. A pesar de ello, es una de las bases terapéuticas menos enfatizada y más rechazada por los pacientes.

Se recomienda:

Aumentar la ingesta de fibra total a 20-30 gramos, con predominio de fibra soluble.

5. Modificar la calidad de los carbohidratos.

El exceso de azúcares refinados se vincula a obesidad e hipertrigliceridemia.

Se recomienda:

Predominio de glúcidos complejos, limitando el azúcar, los alimentos y las bebidas dulces.

Exclusión de azúcares refinados cuando existe hipertrigliceridemia u obesidad o ambas.

6. Inclusión de antioxidantes naturales.

Se recomienda favorecer el consumo de fitoquímicos y antioxidantes naturales presentes fundamentalmente en frutas y verduras frescas y en cereales y granos integrales.

7. Exclusión del alcohol.

No existen ventajas relacionadas al tratamiento de las hiperlipidemias que justifiquen su uso.

Se recomienda:

Contraindicarlo en hipertrigliceridemia.

8. Restricción en el uso de sal.

No es una medida específica para el tratamiento de las dislipemias pero contribuye sin duda a la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Se recomienda:

Agregar sal en cantidades mínimas.

Excluirla frente a hipertensión arterial.

Desde el punto de vista práctico, el cumplimiento de las ocho medidas antedichas se logra realizando una selección de los alimentos acorde con aspectos individuales, sobre la base de sus hábitos previos y de la disponibilidad*.

Alimentos eventualmente permitidos (según valor calórico, ausencia de hipertrigliceridemia, hiperuricemia, severidad de la hipercolesterolemia y restricción de sal) (tabla 9):

Jamón o paleta desgrasados, aceitunas, pescados enlatados al natural, mariscos, yema de huevo, frutas secas, azúcar, refrescos, preparaciones dulces sin grasa o manteca, caramelos de fruta o miel, helados de fruta sin crema doble.

Fritura bajo cuidados especiales, exclusivamente en dietas normocalóricas.

La presente selección de alimentos fue realizada atendiendo a los avances en el conocimiento de las grasas y otros componentes, tomando en consideración su aplicabilidad según nuestros hábitos y disponibilidad, y habiéndose analizado ciertos puntos todavía polémicos o discordantes. Deberá ser ajustada periódicamente atento a nuevos fundamentos, pudiendo recategorizarse los grupos o modificarse la ubicación de los productos.

3. Tratamiento farmacológico.

Se reserva para aquellos pacientes que mantienen niveles elevados de lípidos luego de cumplir correctamente con las medidas higiénico-dietéticas durante el lapso adecuado.

En casos especiales en pacientes de alto riesgo con enfermedad aterosclerótica avanzada está justificado iniciar el tratamiento farmacológico en forma conjunta con las medidas higiénico dietéticas.

El tratamiento con fármacos en las dislipemias es un complemento de las medidas anteriores, y por lo tanto, no sustituye a la dieta y al ejercicio, sino que se integra con ellos y, en general, una vez iniciado debe mantenerse indefinidamente (tabla 10).

Tratamiento de las hipercolesterolemias.

En prevención primaria se usarán fármacos cuando luego de un tratamiento dietético correcto las cifras de LDL-C fuesen de 190 mg/dl o más, siempre que no existan otros factores de riesgo, o de 160 mg/dl si el paciente tiene además de la dislipemia otros dos factores de riesgo.

El objetivo es reducir estas cifras por debajo de 160 mg/dl en el primer caso y por debajo de 130 mg/dl en el segundo (tabla 11).

La elección del fármaco dependerá de los objetivos a lograr. En el primer caso puede usarse estatinas, fibratos, resinas de intercambio iónico, etcétera. En el segundo caso deberá elegirse las estatinas para lograr los objetivos planteados.

En prevención secundaria se indicarán fármacos si las cifras de LDL-C están en 130 mg/dl o más luego de tratamiento dietético. El objetivo es lograr valores de LDL-C de 100 mg/dl o menos. Los fármacos de elección son las estatinas.

El tratamiento de las hipercolesterolemias puede efectuarse con diversos agentes terapéuticos a saber:

Estatinas

Son derivados fúngicos que inhiben parcialmente la hidroximetilglutamil coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) que es la enzima que controla la biosíntesis del colesterol. Por competición con dicha enzima producen inhibición de la síntesis intracelular del colesterol con aumento de la formación de los receptores hepáticos de LDL y disminución de la secreción de VLDL. Además disminuye la formación y aumenta el catabolismo de LDL. Son los fármacos más efectivos para reducir el LDL-C hasta el momento conocidos, como lo demuestra el estudio de WOSCOPS en prevención primaria y el Scandinavian Simvastatin Survival Study en prevención secundaria.

Se absorben por vía oral con unión a las proteínas de 95% debiéndose ingerir con los alimentos. Se excreta principalmente por las heces (83%) y por la orina (10%).

El efecto terapéutico se verifica a las dos semanas de su uso estabilizándose a las 4 semanas, actuando especialmente sobre el CT y LDL-C. Promedialmente se obtienen descensos de CT de 30% y de LDL-C entre 30 y 40%. No tienen mayores efectos sobre el HDL-C con aumentos de alrededor de 2 a 10%. Sobre los triglicéridos y las VLDL producen descensos entre 10 y 30%.

El efecto terapéutico está en relación directa con la dosis empleada obteniéndose mejores respuestas a mayor dosis pero siendo también mayores los efectos secundarios. Las estatinas de nueva generación (atorvastatina, cerivastatina) tienen mayor acción sobre CT, LDL-C y triglicéridos que las estatinas clásicas. La atorvastatina tiene como particularidad una semivida de eliminación media de 14 horas pero, en realidad, la semivida de inhibición de la HMG CoA reductasa es de 20 a 30 horas como resultado de la presencia de metabolitos activos de acción prolongada. La cerivastatina es más potente que las otras estatinas ya que a mucho menor dosis produce iguales acciones terapéuticas.

Como efectos secundarios se describen síntomas gastrointestinales, cefaleas, erupción cutánea, mialgias y fatigabilidad muscular. En 2% producen elevación asintomática de las transaminasas hepáticas. En 11% de los pacientes se observa elevación asintomática de la CPK (creatín fosfoquinasa). La incidencia de miopatía es inferior a 0,2%. Por estos efectos secundarios se recomienda realizar determinación de transaminasas y CPK a las 6 semanas de iniciado el tratamiento y luego cada 3 o 4 meses en el primer año y posteriormente cada 6 meses. Si las transaminasas están persistentemente elevadas en valores por encima de 2 a 3 veces el valor de referencia, y los valores de CPK son superiores a 10 veces el valor normal o se evidencia miopatía debe suspenderse el fármaco. Se debe vigilar especialmente a los pacientes que presentan mialgias o fatigabilidad muscular. La administración concomitante con ciclosporina genera aumento del riesgo de miopatía en 30% por lo que se desaconseja esta asociación. También aumenta el riesgo de miopatía la asociación con fibratos, ácido nicotínico, fármacos inmunodepresores, antifúngicos - azólicos y eritromicina.

Están contraindicadas en el embarazo, lactancia y en la insuficiencia hepatocítica.

Pueden usarse en enfermos renales crónicos.

Las estatinas comercializadas en Uruguay (por orden alfabético) son:

Atorvastatina: comprimidos de 10 mg. Dosis diaria habitual de 10 a 20 mg. Dosis máxima 80 mg.
Cerivastatina: tabletas de 0,1 mg y 0,2 mg. Dosis habitual de 0,1 a 0,2 mg. Dosis máxima 0,4 mg. (Próxima aparición en Uruguay).

Fluvastatina: comprimidos de 20 mg. Dosis diaria habitual de 20 a 40 mg. Dosis máxima 40 mg.
Lovastatina: comprimidos de 20 mg. Dosis diaria habitual 20 a 40 mg. Dosis máxima 80 mg.
Simvastatina: comprimidos de 5 a 10 mg. Dosis diaria habitual 10 a 20 mg. Dosis máxima 40 mg.

Fibratos

Están indicados en la hipercolesterolemia elevada a moderada, en las hipertrigliceridemias y en dislipemias mixtas con predominio de hipertrigliceridemia. Aumentan la actividad de la lipoproteína lipasa lo que promueve el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Disminuyen la síntesis y secreción hepática de las LDL y elevan los niveles de HDL.

Además disminuyen la fibrinogenemia y la actividad del factor VII y aumentan la capacidad fibrinolítica del plasma.

Se absorben por vía oral debiendo ser ingeridos con las comidas. Son excretados fundamentalmente por la orina.

Disminuyen el CT y LDL-C entre 20 y 30%, los triglicéridos entre 30 y 40% y aumentan el HDL-C hasta en 10%. Los efectos colaterales son síntomas gastrointestinales leves, erupción cutánea, anemia, leucopenia, alopecia, impotencia, etcétera. Los fibratos aumentan la litogénesis biliar y se han asociado a un aumento de incidencia de enfermedad obstructiva biliar. Pueden producir aumento de transaminasas, de CPK y de creatinemia.

La interacción farmacológica más importante de los fibratos es con los anticoagulantes orales. Cuando se asocian con warfarina se debe disminuir la dosis del anticoagulante en 30%. También potencian la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas. Están contraindicados en el embarazo, lactancia, insuficiencia renal, insuficiencia hepatocítica y litiasis biliar.

Se dispone de las siguientes presentaciones de fibratos (por orden alfabético):

Bezafibrato: cápsulas de 200 mg y de 400 mg (liberación lenta). Dosis diaria 400 mg.
Ciprofibrato: cápsulas de 100 mg. Dosis diaria 100 mg.
Clofibrato: no se recomienda su uso.
Etofibrato: cápsulas de 500 mg (liberación lenta). Dosis diaria 500 mg.
Gemfibrozil: cápsulas de 300, 600 y 900 mg. Dosis diaria entre 900 y 1200 mg.
Procetofeno-fenofibrato: cápsulas de 100 mg. Dosis diaria 100 a 200 mg cada 8 horas con las comidas.

Secuestrantes de ácidos biliares.

Son resinas de intercambio iónico que tienen indicación en la hipercolesterolemia leve a moderada y cuando es necesario el tratamiento con fármacos en pacientes jóvenes.

No se deben indicar en la hipertrigliceridemia.

Actúan a nivel intestinal sin absorberse, fijando los ácidos biliares aumentando su excreción fecal. De esta forma se aumenta la producción de ácidos biliares a partir del colesterol, siendo además estos ácidos necesarios para la absorción del colesterol. A partir de estas acciones se producen modificaciones compensadoras hepáticas con aumento de los receptores de LDL de la superficie celular e incremento de la actividad de la HMG CoA reductasa, lo que trae como consecuencia una reducción de la LDL plasmática con aumento de la síntesis de VLDL.

Como efecto terapéutico se obtiene disminución de CT y LDL-C entre 15 y 30% aumentando los Triglicéridos entre 10 y 20%. El aumento de HDL-C es mínimo entre 3 y 8%.

Los efectos secundarios son la constipación que puede ser solucionada con agregado de fibras a la dieta, meteorismo, dolor abdominal y náuseas.

La interacción medicamentosa está determinada por la acción secuestrante que tienen las resinas sobre los ácidos biliares produciendo disminución de la absorción de digitálicos, diuréticos tiazídicos, vitaminas liposolubles, fenitoína, corticoides, etcétera. Para solucionar estas interacciones medicamentosas se recomienda proporcionar los fármacos antes citados una hora antes o cuatro horas después de la administración de las resinas.

Pueden ser utilizadas en la embarazada y durante la lactancia.

En Uruguay se dispone de una sola resina:

Colesteramina polvo: sobre de 4 g. Dosis de inicio de 4 a 8 g diarios. Dosis máxima: 24 g diarios.

Acido nicotínico.

Es una vitamina hidrosoluble. Está indicada en la hipercolesterolemia moderada, en las hipertrigliceridemias y en los pacientes con HDL bajo.

Su mecanismo de acción como agente hipolipemiante no está aclarado, pero probablemente está relacionado con la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, la reducción de la producción de los triglicéridos hepáticos y la elevación de la actividad de la lipoproteína lipasa.

Promueve disminución del CT y LDL-C hasta 30%, disminuye las VLDL-C y los triglicéridos hasta 40% y aumenta las HDL-C hasta 30%.

Sus efectos secundarios son frecuentes, destacándose el eritema y prurito a predominio facial, cefaleas, parestesias y alteraciones gastrointestinales. A dosis altas agrava la gastritis y la úlcera péptica, produce hiperglicemia e hiperuricemia y pueden alterar la función hepática.

Acido nicotínico: grageas de 150 mg (liberación lenta) y comprimidos de 250 mg. Dosis de 2 a 6 g diarios.

Otros fármacos.

Existen otros fármacos que aún no han demostrado disminución de la mortalidad ni de la morbilidad.

Tratamiento combinado de fármacos.

Se utilizan cuando no se logran los objetivos planteados en hipercolesterolemias severas con los fármacos mencionados en las dosis máximas, o cuando se quiere descender la dosis del fármaco para disminuir los efectos secundarios. Se puede combinar colestestamina con estatinas o colestestamina con ácido nicotínico lográndose disminuciones de LDL-C entre 47 y 64%. En estos casos se debe administrar la estatina o el ácido nicotínico 3 o 4 horas después de la colestestamina. No se recomienda asociar estatinas con fibratos o ácido nicotínico por aumentar sus efectos tóxicos.

Tratamiento de las hipertrigliceridemias.

Está indicado en pacientes con desarrollo prematuro de aterosclerosis o con historia familiar de hiperlipidemia combinada que tienen cifras elevadas de triglicéridos y en pacientes con cifras muy elevadas de triglicéridos con el objeto de prevenir pancreatitis. Dado que hay evidencias recientes de que los triglicéridos elevados junto con HDL bajo incrementa el riesgo de enfermedad coronaria, se recomienda el inicio de fármacos en estos pacientes cuando los TG son superiores a 200 mg/dl.

Tratamiento de la hiperlipidemia mixta.

Cuando predomina la hipercolesterolemia deben usarse estatinas o los fibratos dependiendo de la severidad de la hipercolesterolemia. Cuando predomina la hipertrigliceridemia son de elección los fibratos o el ácido nicotínico.

D) Algoritmos de prevención primaria y secundaria (figuras 6, 7, 8 y 9)

E) Grupos poblacionales especiales.

1. Dislipemia en el paciente anciano.

La importancia de este tema en la ancianidad, está vinculada a que los ancianos constituyen un grupo poblacional en aumento progresivo.

La alta mortalidad y morbilidad por aterosclerosis en este grupo etario y la alta prevalencia de dislipemias y en particular de hipercolesterolemia (HC) ha impulsado a muchos investigadores en la última década a realizar estudios. Estos apuntan a confirmar si la HC constituye un factor predictor de morbi mortalidad coronaria en mayores de 65 años. Los resultados obtenidos son discordantes, dado que algunos trabajos no han comprobado que la HC represente un factor predictor de cardiopatía isquémica en este grupo etario.

Otros estudios sí han demostrado a la HC como factor predictor de cardiopatía isquémica, si bien muchos de ellos enfatizan que la fuerza de relación es menor que la observada en pacientes más jóvenes. Sin embargo, en este caso no se debería minimizar el riesgo dado que numéricamente la población de añosos constituye un gran grupo y el riesgo absoluto atribuible a la HC es mayor que en los pacientes de edad media.

También en los estudios de intervención en pacientes en prevención secundaria se ha incluido este grupo etario (4S, PITT) observándose el mismo beneficio en cuanto a morbimortalidad que en pacientes más jóvenes.

De la misma manera algunos estudios de regresión (SCOR) han observado efectos beneficiosos en este grupo etario con la utilización de fármacos.

Directivas de tratamiento.

La conducta de screening y tratamiento de la dislipemia en los pacientes ancianos, debe ser individualizada y orientada a la mejor relación riesgo-beneficio.

Se debe valorar: la edad; el riesgo vascular definiendo prevención primaria de alto o bajo riesgo o prevención secundaria; de fundamental importancia la presencia de enfermedades crónicas severas (invalidez, alteraciones cognitivas, enfermedades cerebrovasculares o cardiovasculares avanzadas, enfermedades neoplásicas, polifarmacia, etcétera).

Indicación de diagnóstico de dislipemia.

Prevención secundaria: debe realizarse el perfil lipídico básico independientemente de edad y sexo.

Prevención primaria: de acuerdo a lo señalado en los diferentes trabajos se sugiere la detección de dislipemia en los ancianos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (prevención primaria de alto riesgo).

Si bien establecer un límite de edad rígido es difícil y puede ser arbitrario, la situación de los mayores de 75 años ofrece aún más dudas. La supervivencia selectiva que hace probable que los individuos HC que continúan con vida puedan ser relativamente resistentes a los efectos de los lípidos, las modificaciones fisiológicas beneficiosas que se ven en estos pacientes y la esperanza limitada de vida que condiciona una influencia adversa sobre la relación costo beneficio, son los argumentos en contra de la detección sistemática en este grupo.

Sin embargo la expectativa del paciente y el buen juicio del médico serán, en definitiva, los que definirán el tipo de intervención. Es decir: la dislipemia del anciano significa tratamiento individualizado.

Lineamiento de tratamiento.

Prevención secundaria: se implantará un tratamiento dietético y de ser necesario farmacológico en hombres y mujeres con igual objetivo terapéutico que en la población general.

Prevención primaria de alto riesgo: se sugiere un tratamiento dietético y de ser necesario farmacológico pudiendo referirse de acuerdo al riesgo vascular a valores de corte más elevados para iniciarlos.

Prevención primaria de bajo riesgo: Está justificado un tratamiento con objetivos menos exigentes, basándose la terapéutica en cambios en el estilo de vida, no estando indicado el tratamiento farmacológico.

Estos lineamientos se plantean para pacientes añosos que presentan una buena calidad y expectativa de vida.

Consideraciones en el tratamiento nutricional

La dieta, junto con las modificaciones en el estilo de vida, deben ser siempre las primeras medidas de tratamiento.

Con la edad, las diferencias individuales se acentúan, lo que hace más difícil y comprometido plantear indicaciones con un valor más o menos universal.

El tratamiento nutricional debe considerar no sólo los factores biológicos (polipatologías, polifarmacia, estado de la cavidad oral), sino también los factores psicológicos (depresión, ansiedad) y los socioeconómicos (ingresos, soledad, aislamiento), así como los hábitos previos del paciente. También debe considerarse la especial distribución de los tiempos de comida que frecuentemente realizan los ancianos, la disminución en la sensación del gusto, la reducción en la absorción de nutrientes, la constipación frecuente y la reducción progresiva del peso en los más añosos.

La modificación de los hábitos alimentarios en el anciano debe ser gradual, en función de su influencia en la patología y de acuerdo a los orígenes de los mismos.

Fármacos

La selección del fármaco debe basarse al igual que en la población general, en el tipo de dislipemia y el nivel de prevención sobre el que se actuará pero en el anciano debe considerarse particularmente los efectos secundarios, las interacciones farmacológicas con otros fármacos teniendo en cuenta los cambios en el metabolismo de los medicamentos y que habitualmente están multimedcados, aumentando la toxicidad y las interacciones farmacológicas.

Se debe tomar en consideración el costo de la medicación que puede determinar dificultades en la obtención del mismo.

Los fármacos de más habitual indicación son las estatinas y los fibratos.

2. Terapia de reemplazo hormonal.

Abundante información bibliográfica sugiere la conveniencia de realizar terapia de sustitución hormonal (TRH) en las mujeres postmenopáusicas. No existe aún evidencia definitiva de que la TRH prolongue la vida de las mujeres postmenopáusicas, ya que no se han completado los estudios en curso con asignación al azar de tratamientos, controlados con placebo. Los resultados de estudios estarán disponibles en los próximos años.

Buena parte de los resultados beneficiosos de la TRH son atribuibles a sus efectos sobre el perfil lipídico de los pacientes, efectos que, por otra parte, son independientes del sexo.

Los estrógenos producen modificaciones beneficiosas en el perfil lipídico (disminución del colesterol total, del LDL colesterol y de la lipoproteína (a), aumento del HDL colesterol), y algunas alteraciones perjudiciales (aumento de triglicéridos). Los efectos sobre los lípidos son más acentuados cuando se utiliza la vía oral. Dado que los estrógenos aumentan la incidencia de cáncer de útero, efecto que se neutraliza mediante la asociación con gestágenos se impone (además del control por ginecólogo) la necesidad de utilizar terapia hormonal combinada en mujeres con útero. Los gestágenos amortiguan, pero no anulan, los efectos de los estrógenos sobre el perfil lipídico, por lo que, de todas formas, la terapia hormonal combinada tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico.

La TRH puede utilizarse en combinación con otros fármacos hipolipemiantes, por ejemplo las estatinas, con lo cual es posible sumar efectos beneficiosos y contrabalancear efectos perjudiciales (como el aumento de los triglicéridos). En las pacientes con hipercolesterolemia severa es muy probable que la TRH aislada no sea suficiente y se requiera asociar estatinas.

El Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de EEUU recomienda utilizar TRH en mujeres postmenopáusicas con dislipemia.

Por su parte, las guías para la reducción de riesgos en pacientes con enfermedad coronaria o vascular (prevención secundaria) de la American Heart Association y el American College of Cardiology publicadas en 1995, y más recientemente (1997) también para prevención primaria, establecen: .

En conclusión:

- a) La TRH tiene efectos favorables sobre el perfil lipídico que explican buena parte del beneficio de esta terapia en cuanto a la prevención de enfermedad aterosclerótica
- b) Esta terapia se puede asociar a otros fármacos hipolipemiantes.
- c) Se debe considerar la instauración de TRH en todas las mujeres postmenopáusicas, especialmente las que tienen evidencias de enfermedad aterosclerótica o factores de riesgo aterosclerótico, sobre todo hipercolesterolemia.
- d) Más que una recomendación generalizada del uso de TRH, ésta debe instaurarse en forma individualizada y con los controles ginecológicos pertinentes recordando las contraindicaciones.

3. Recomendaciones para el manejo de dislipemias en diabetes mellitas.

Diabetes tipo 2 (DM2).

Los pacientes con DM2 tienen 2-4 veces más riesgo de cardiopatía isquémica (CI). Está demostrado que la corrección de la DLP disminuye este riesgo tanto en prevención primaria como secundaria. La DLP más frecuente en DM2 es una elevación de TG, descenso de HDL colesterol.

Los niveles de LDL colesterol son similares a los no diabéticos aunque existen alteraciones cualitativas de LDL colesterol, con desviación hacia formas B o aterogénicas. De acuerdo a los trabajos clínicos intervencionistas el énfasis primario debe dirigirse a descender LDL colesterol pero las intervenciones para descender TG y aumentar HDL también son útiles.

La tabla 12 muestra los valores recomendados tanto para prevención primaria como secundaria. La particular afección cardiovascular de los pacientes diabéticos, así como su asociación con otros factores de riesgo induce a considerar los algoritmos de diagnóstico y tratamiento con mayor exigencia iniciando la terapia farmacológica más precozmente y en oportunidades en forma conjunta con los cambios de hábitos de vida.

La NCPE sugiere que mujeres y hombres diabéticos deben tener los mismos objetivos terapéuticos que los pacientes portadores de cardiopatía isquémica (prevención secundaria).

La corrección de la glucemia reduce TG pero casi no eleva HDL colesterol y desciende modestamente LDL colesterol (aunque mejora cualitativamente a estas partículas). Para descender LDL se recomiendan las estatinas. En caso de hipertrigliceridemia mayor o igual de 300 mg, las nuevas estatinas de última generación que tienen efectos sobre triglicéridos pueden utilizarse. En el caso de HTG el tratamiento inicial es corrección de la glucemia, cumplimiento de recomendaciones dietéticas, descenso de peso y actividad física. Si el paciente mantiene TG mayores de 200 mg/dl la decisión de iniciar terapia farmacológica depende del juicio clínico. Si los TG se mantienen aisladamente elevados se debe iniciar un fibrato. Si asocia elevación de LDL se puede iniciar un fibrato que tenga efectos sobre LDL o estatinas de nueva generación.

Diabetes tipo 1 (DM1).

Hay muy pocos estudios tanto observacionales como ensayos clínicos sobre estos pacientes. El control glucémico parece ser más importante para la reducción de la CI.

Sin embargo parece razonable seguir las mismas recomendaciones terapéuticas que para los DM2.

4. Obesidad.

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal. El método más utilizado es el cálculo del índice de masa corporal (BMI) que resulta de la relación entre el peso en kg y la talla en m².

Se define obesidad de acuerdo a la OMS como BMI mayor de 30 punto de corte por encima del cual aumenta el riesgo de enfermedad asociada a la misma.

Es necesario definir el tipo de obesidad, ya que la obesidad visceral está estadísticamente asociada a un mayor riesgo vascular (tabla 13).

Los factores de riesgo vascular asociados a la obesidad son:

alteraciones cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas;

intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2;

hipertensión arterial;

alteraciones de la trombicidad;

resistencia a la insulina - hiperinsulinismo.

La asociación de estas alteraciones metabólicas se agrupan como secundarias de la resistencia a la insulina o síndrome X, el que tiene una fuerte asociación con la enfermedad coronaria.

Es de gran importancia la instauración de un programa de tratamiento nutricional adecuado para alcanzar el peso ideal y de acuerdo con los factores de riesgo asociados así como la instauración de ejercicio físico apropiado (tabla 14).

Bibliografía consultada.

1. AHA Secondary Prevention Panel. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995; 92:2-4.
2. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1998. *Diabetes Care*. 1998; 21 (Suppl 1).
3. Aronow WS. ¿Es la hiperlipemia un factor de riesgo de aterosclerosis en el anciano? *Cardiovascular* 1993.
4. Barrett Connor E, Greendale G, Kritz Silverstein D et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997; 27:261-74.
5. Benfante R et al. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the Elderly? *JAMA* 1990; 263(13).
6. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipolnicacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-40.
7. Blankenhorn Dh, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis H et al, and the MARS Research Group. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS): coronary angiographic changes with lovastatin therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76.

8. Brensike JF, Levy Ri, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69: 313-24.
9. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
10. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS et al, and the POSCH Group. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 323: 946-55.
11. Castelli W et al. Cardiovascular risk factor in the Elderly. *Am J Cardiol* 1989; 63: 12H - 19H.
12. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias, Deteção, Avaliação e Tratamento. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1993; 61 (Supl 1): 1-13.
13. Consenso Colombiano sobre diagnóstico, evaluación y manejo de las dislipoproteinemias. *Boletín Inform SOLAT* 1992; 2: 2-12.
14. Darling GM, Johns JA, McCloud PI et al. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 595-601.
15. Davidson MH, Testolin LM, Maki KC et al. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1186-92.
16. Downs J et al, for de AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
17. Dumont JM, on behalf of the MAAS Research Group. Effect of cholesterol reduction by simvastatin on progression of coronary atherosclerosis: design, baseline characteristics, and progress of the Multicenter Anti-atheroma Study (MAAS). *Controlled Clin Trials* 1993; 14: 209-28.
18. Expert Panel. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP-II). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
19. Frick MH et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibra? in middle aged men with dislipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
20. Gotto A, Assmann G, Carmena R, Davignon J, Fernández-Cruz A, Paoletti R. Manual ILIB sobre lípidos para la práctica clínica. Buenos Aires: Waverly hispánica, 1998.
21. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. *Circulation* 1997; 95: 2329-31.
22. Haffner SM. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 469-71.
23. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 160-78.
24. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W et al. Long-term influence of different posmenopausal hormone repalcement regimens on serum lipids an lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 708-17.
25. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug retimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
26. Krumholz HM et al. Ausencia de relación entre colesterol y la morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica y la mortalidad global en mayores de 70 años (edición española). *JAMA* 1995; 4(6).
27. Larosa JC. Cholesterol Management in women and the Elderly. *J Intern Med* 1997; 241: 307-16.
28. Malloy M, Kane JP. Aggressive Medical Therapy for the prevention and treatment of coronary artery disease. *Adv Intern Med* 1997; 42.
29. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Summary of the second report of the NCEP expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 209: 3015-23.
30. Rubin SM, Sidney S et al. High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1990; 113(12).
31. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T et al, for the Cholesterol and Recurrent Event Trial Investigation (CARE). The effect of pravastatin on coronary event after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
32. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383-9.
33. Shepherd J, Cobbe S, Ford J, Islef CH, Lorimer A, Macferlane P, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). Preventions of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
34. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Internvention (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

35. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR et al. Effects on coronary artery disease of lipilowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-9.