

**GUÍA NACIONAL PARA
EL ABORDAJE DE LAS
DISLIPEMIAS DEL
ADULTO**

URUGUAY 2024

Autoridades

Ministerio de Salud Pública

Ministra

Karina Rando

Subsecretario

José Luis Satdjian

Director General de Secretaría

Gustavo Cardoso Muñoz

Directora General de la Junta Nacional de Salud

Alicia Rossi

Dirección General de Salud

Adriana Alfonso

Subdirectora General de Salud

Jacquelin Coronato

Directora general de Coordinación

Mariela Anchen

Directora General de Fiscalización

Carolina Rebagliati

Directora General del Programa de Enfermedades No Transmisibles.

Dra. Kelsy Arbiza

AUTORES DE VERSIÓN ACTUALIZADA

- **DRA. ANDREA ARBELO.**
Médica Internista. Especialista en Diabetes
Fondo Nacional de Recursos.

- **DR. GUSTAVO BRUNO.**
Médico Internista. Clínica Médica 3.
Hospital Maciel.
Facultad de Medicina, UDELAR.

- **DR. ERNESTO CAIROLI. PHD**
Departamento de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Evangélico-Montevideo, CASMU, CRAMI Las Piedras, Asistencial Médica

- **MAG. EN NUTRICIÓN SOLEDAD CALVO**
Especialista en nutrición en enfermedades no transmisibles.
Fondo Nacional de Recursos

- **DRA. VICTORIA FRANTCHEZ**
Médica Internista. Infectóloga.
Unidad Académica de Enfermedades infecciosas UDELAR

- **DR. MATEO GAMARRA**
Médico Especialista en Actividad Física, Ejercicio y Deporte

- **DRA. MARIANA GUIRADO**
Médica Internista. Infectóloga.
Unidad Académica de Enfermedades infecciosas UDELAR

- **DRA. ROSANA GAMBOGI.**
Médica Internista. Especialista en Diabetes
Especialista en Gestión de servicios de salud

- **DR. FERNANDO MACHADO**
Médico Internista. Cardiólogo.
Sociedad Uruguaya de Cardiología.

- **DRA. ALICIA OLASCOAGA**
Médica Patología Clínica.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UDELAR

- **MAG. EN NUTRICIÓN FABIANA PEREGALLI**
Área Programática de Nutrición
Ministerio de Salud Pública

- **DR. FRANCO PEVERELLI**
Médico Internista. Especialista en Diabetes
Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis

- **DRA. XIMENA REYES.**
Médica, especialista en cardiopatías familiares.
Referente técnico área de genética cardiovascular
Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

- **DR. RICARDO SIVARIÑO**
Médico Internista. Nefrólogo
Centro de Nefrología: Hospital de Clínicas. UDELAR
- **LIC. NUT. ESTELA SKAPINO. PHD**
Especialista en Nutrición en Enfermedades no Transmisibles.
Escuela de Nutrición. UDELAR
- **DRA ANDREA VAUCHER.**
Médica Internista.
Hospital Maciel, ASSE
- **LIC. EN ENFERMERÍA. ISABEL WALD**
Especialista en Gestión de Calidad en Servicios de Salud
Fondo Nacional de Recursos.
- **DRA VALENTINA ZUBIAURRE**
Médica Internista.
Unidad de Medicina Materno Fetal:
Hospital de Clínicas. UDELAR

AUTORES DE PRIMERA EDICIÓN

- **DRA. ANDREA ARBELO**
Médica Internista. Diabetóloga.
Fondo Nacional de Recursos.
- **LIC. EN ENFERMERÍA MARCELA BALDIZZONI.**
Fondo Nacional de Recursos.
- **DR. GUSTAVO BRUNO.**
Médico internista. Clínica Médica 3.
Hospital Maciel.
Facultad de Medicina, Udelar.
- **DR. ERNESTO CAIROLI.**
Clínica Médica C.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, Udelar.
- **DRA. ROSANA GAMBOGI.**
Médica internista. Diabetóloga.
Especialista en gestión de servicios de salud.
Fondo Nacional de Recursos.
- **DR. ÁLVARO HUARTE.**
Médico internista. Clínica Médica 3.
Hospital Maciel.
Facultad de Medicina, Udelar.
Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.
- **DR. FERNANDO MACHADO.**
- Médico Internista. Cardiólogo.
Sociedad Uruguaya de Cardiología.
- **DRA. SILVIA LISSMANN.**
Médica internista. Gastroenteróloga.
Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis.
- **DRA. NATALIA MIRANDA.**
Médica internista. Diabetóloga.
Mag. en enfermedad aterotrombótica.
Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis
- **MAG. EN NUTRICIÓN PAULA MOLITERNO.**
Especialista en nutrición en enfermedades crónicas no transmisibles.
Escuela de Nutrición, Udelar.
- **DR. FRANCO PEVERELLI.**
Médico internista. Diabetólogo.
Hospital Maciel. ASSE.
- **MAG. EN NUTRICIÓN ESTELA SKAPINO.**
Especialista en nutrición en enfermedades crónicas no transmisibles.
Escuela de Nutrición, Udelar.
- **DRA. ANDREA VAUCHER.**
Médica Internista. Clínica Médica 3.

Hospital Maciel. Facultad de Medicina, UdelaR.

➤ LIC. EN ENFERMERÍA ISABEL WALD.
Fondo Nacional de Recursos

COLABORADORES, PRIMERA EDICIÓN:

➤ DRA ELBA ESTEVES.

Médica internista.
Mag. en tratamiento del tabaquismo.
Fondo Nacional de Recursos.

➤ DR. PABLO RÍOS.

Médico Nefrólogo.
Integrante de CASR y del Comité Latinoamericano de Salud Renal.
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Nefrología (2018).

➤ DR. ÓSCAR GIANNEO.

Especialista en gestión de servicios de salud.
Director del Centro Cochrane Asociado de Uruguay
Fondo Nacional de Recursos.

➤ DRA. ALICIA ALEMÁN.

Médica ginecóloga. Epidemióloga.
Departamento de Medicina Preventiva y Social.
Facultad de Medicina, UdelaR

PARTICIPANTES DE REUNIÓN DE CONSENSO, PRIMERA EDICIÓN:

➤ DR. RAFAEL AGUIRRE

Área Programática Salud Integral de la Mujer.
DIGESA, MSP.

➤ DRA. LUCIANA BORGARELLO.

Médica patóloga clínica.
Departamento de Laboratorio de Patología Clínica.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, UdelaR.

➤ DRA. SUSANA CABRERA.

Área Programática ITS-VIH/Sida.
DIGESA, MSP.

➤ DR. ERNESTO CAIROLI.

Clínica Médica C.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, UdelaR.

➤ DRA. CECILIA DEL CAMPO.

Médica deportóloga.
Mag. en nutrición, UCUDAL.
Área Actividad Física y Salud de la
Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

➤ DRA. VICTORIA FRANTCHEZ.

Cátedra de Infectología.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, UdelaR.

➤ DR. ALEJANDRO FERREIRO.

Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, UdelaR.
Comisión Asesora de Salud Renal.

➤ DRA. LILIANA GADOLA.

Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, UdelaR.
Comisión Asesora de Salud Renal

➤ DRA. ADELA GONZÁLEZ.

Sociedad Uruguaya para el Estudio de la Obesidad.

➤ LIC. NUTRICIÓN GABRIELA GONZÁLEZ.

Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

➤ DRA. ANA LUJAMBIO.

Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay.

➤ DRA. BEATRIZ MENDOZA.

Clínica de Endocrinología y Metabolismo
Facultad de Medicina, UdelaR.

➤ DRA. CLARA NIZ.

Departamento de Medicina Familiar y Comunitaria
Facultad de Medicina, UdelaR.

➤ DRA. XIMENA REYES.
Sociedad Uruguaya de Cardiología.

➤ DR. ITALO SAVIO.
Área Programática Salud Adulto Mayor.
DIGESA, MSP

➤ DR. ALDO SGARAVATTI.
Departamento de Geriátría
Facultad de Medicina. Udelar.
Sociedad Uruguaya de Gerontología y Geriátría.

➤ DR. RICARDO SILVARIÑO.
Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, Udelar.
Comisión Asesora de Salud Renal.

➤ DR. LEONARDO SOSA.
Clínica Médica B.
Hospital de Clínicas, Udelar.

➤ DR. MARIO STOLL.
Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

➤ MAG. NUTRICIÓN VIRGINIA
VODANOVICH.
Área Programática Nutrición
DIGESA, MSP.

➤ DRA. MERCEDES PERENDONES
Médica internista
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Medicina
Interna.

EXTERNO EXTRANJERO PRIMER EDICIÓN

- **PROF. DR. IVÁN DARÍO SIERRA ARIZA, M.D, PHD.**

Médico Especialista en Nutrición y Diabetes.

Profesor Consultor Permanente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Director Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT). Desde 1997 hasta la fecha. Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Período 2010-2013.

Presidente de la Asociación Colombiana de Obesidad y Cirugía Bariátrica (ACOCIB). Período 2007-2009. Presidente de la Sociedad Ibero Latinoamericana de Aterosclerosis (SILAT). Período 2002-2005

Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT). Período 1995-1997.

Prefacio	9
Introducción	10
Epidemiología de las dislipemias	11
Alcance y objetivo de la guía	11
Metodología	11
Difusión	15
1. ¿Cómo se clasifican las dislipemias?	16
2. a. En la población adulta uruguaya, ¿cuál es la estrategia más adecuada de tamizaje de dislipemia?	20
b. Para la población adulta uruguaya, ¿con qué frecuencia y en qué condiciones debe realizarse el perfil lipídico?	21
3. ¿Qué utilidad tienen otros estudios diagnósticos?	25
4. En la población adulta uruguaya, ¿cómo se estratifica el riesgo cardiovascular?	31
5. En la población adulta uruguaya, ¿cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares?	36
6. a. En la población adulta uruguaya, ¿cuándo se debe iniciar el tratamiento con hipolipemiantes?	32
b. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿cuándo y cómo asociar hipolipemiantes?	37
c. En la población adulta uruguaya con hipertrigliceridemia, ¿cuándo se debe iniciar el tratamiento con hipolipemiantes?	41
7. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿cuáles son las recomendaciones nutricionales?	46
8. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿qué otros factores se deben considerar con relación al estilo de vida?	51
9. ¿Qué nuevos fármacos se encuentran disponibles?	59
10. ¿Cómo se define la intolerancia a las estatinas y cuál es el manejo práctico recomendado ante su planteo?	61

11. En la población adulta uruguaya con dislipemia tratada con estatinas, ¿cuáles son los efectos adversos más relevantes?	65
12. ¿Cómo se realiza el control del paciente con dislipemia y el seguimiento de los efectos adversos?	70
13. Situaciones especiales	74
Glosario	101

PREFACIO

Con el objetivo es estandarizar la toma de decisiones en el diagnóstico y tratamiento de las dislipemias y contribuir a disminuir la carga prematura y evitable de morbimortalidad y discapacidad, en el año 2019 se publicó la Guía Nacional para el abordaje de las dislipemias en el adulto.

Cabe destacar, previamente, el desarrollo y publicación de otros documentos como el Primer y Segundo Consenso Uruguayo sobre Dislipemias en 1995 y 1998 y el Primer Consenso Nacional de Aterosclerosis en 2004.

La participación multidisciplinaria estuvo presente en todos ellos.

El grupo de trabajo que elaboró la guía en 2019 optó por la adaptación al contexto local de guías de práctica clínica de dislipemias internacionales, a través de una metodología rigurosa.

Se abordaron diferentes temas diagnósticos y terapéuticos con énfasis en los cambios en el estilo de vida y alternativas en el tratamiento farmacológico.

Otro aspecto relevante, fue el concepto de Riesgo Vascular Global y el abordaje de situaciones especiales como Dislipemia en la ERC, Hipercolesterolemia familiar, Dislipemias en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, en la mujer en edad reproductiva, en las enfermedades

autoinmunes y el manejo de las dislipemias en personas ancianas

El grupo elaborador de la guía decidió que la misma se actualizará periódicamente a partir de su publicación, proponiendo para esta nueva publicación la revisión de los siguientes aspectos:

- Frecuencia y condiciones para realizar el perfil lipídico, particularmente la pertinencia del ayuno
- Indicación de estudios diagnósticos especializados, Lp(a) y apolipoproteínas
- Novedades en los cambios en el estilo de vida
- Nuevos valores objetivos
- Nuevos fármacos

Esta segunda edición es el resultado de un intenso trabajo del grupo elaborador de la Guía y colaboradores, que priorizaron la inclusión de la nueva evidencia disponible.

Recomendamos con énfasis que sea utilizada como una herramienta habitual, en tanto será, sin dudas, útil para contribuir a la disminución del riesgo vascular y por consiguiente de los eventos vasculares mayores.

Drs. Rosana Gambogi, Alvaro Huarte

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la epidemiología clínica, la medicina basada en la evidencia y la investigación en salud les otorgan nuevas dimensiones a los procesos asistenciales, principalmente con relación a su estandarización.

Se ha documentado y demostrado que personas con el mismo problema de salud a menudo reciben diferentes evaluaciones o tratamientos, lo que se traduce en una variabilidad en la práctica clínica. Esta variabilidad en el proceso de atención puede conducir a diferencias en los resultados clínicos y variaciones en los costos.

La estandarización de procesos asistenciales supone la necesidad de un cambio cultural, organizativo y profesional que permita homogeneizar los conocimientos de los profesionales y la comprensión de los beneficios aportados por el uso de estos estándares.

Uno de los objetivos principales de la atención en salud es conseguir buenos resultados en los pacientes, tan cercanos a lo óptimo como sea posible. La estandarización de procesos

asistenciales, por ejemplo, las guías de práctica clínica (GPC) constituyen un primer paso.

La implementación de GPCs basadas en la evidencia facilita la toma de decisiones de los profesionales, mejora los procesos de atención, disminuye la variabilidad, optimiza el proceso de referencia y contrarreferencia. Se generan así mejores resultados medidos en términos de morbilidad y mortalidad de la población objetivo y disminuyen los costos evitando una atención inapropiada.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de morbilidad y mortalidad en Uruguay. La cardiopatía isquémica y el ataque cerebrovascular han sido las principales causas de mortalidad en el mundo durante los últimos 15 años.¹ Éstas son atribuidas a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, siendo la dislipemia uno de los de mayor trascendencia.

La prevención, la detección temprana y el tratamiento oportuno de las dislipemias, son fundamentales para disminuir las ECV y su morbilidad y mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DISLIPEMIAS

De acuerdo a los datos de la segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles (ENFRENT), una de cada cinco personas entre 25 y 64

años presentó niveles de colesterol total ≥ 200 mg/dl en el año 2013.

En las personas de entre 55 y 64 años la prevalencia fue mayor, ubicándose en 35%.²

ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GUÍA

Esta guía está dirigida a los profesionales de salud involucrados en el proceso de atención desde la promoción de salud al tratamiento de la dislipemia, con énfasis en el primer nivel de atención.

La guía se aplica a personas de 18 años o más.

El objetivo es estandarizar la toma de decisiones en el diagnóstico y tratamiento de las dislipemias y contribuir a disminuir la

carga prematura y evitable de morbimortalidad y discapacidad, siendo este un objetivo estratégico contenido dentro de los “Objetivos Sanitarios Nacionales 2030” del Ministerio de Salud Pública. La presente guía pretende facilitar el abordaje de una patología con alta prevalencia en nuestra población optimizando el diagnóstico y contribuyendo a disminuir el subtratamiento.

METODOLOGÍA

El grupo de trabajo actualizó la versión previa.

En primera instancia se realizó una búsqueda bibliográfica, donde se seleccionaron diferentes publicaciones desde la última versión hasta agosto de 2023.

La primera versión se elaboró mediante la adaptación al contexto local de guías de práctica clínica de dislipemias. Para la adaptación se utilizó la metodología empleada en el documento “Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica”, elaborado por el Ministerio de Salud de Argentina y la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina.³

La misma especifica varias etapas en el proceso de adaptación:

1. Conformación del grupo de desarrollo de la guía.
2. Definición del alcance y de las preguntas relevantes.
3. Búsqueda, selección, evaluación crítica de la evidencia y selección de las recomendaciones.
4. Adopción y adaptación de las recomendaciones.

5. Evaluación de la aplicación de las recomendaciones.
6. Consenso de las recomendaciones.
7. Reformulación de las recomendaciones.
8. Revisión externa.
9. Reformulación y aprobación final de la GPC.

Cada recomendación es la respuesta a una pregunta clínica.

Para responder a las preguntas clínicas formuladas y seleccionadas en esta guía, se realizó una búsqueda bibliográfica de GPC en PUBMED, Tripdatabase, Lilacs, Fisterra.

Las palabras clave de la búsqueda fueron: guía – práctica – clínica – dislipemia – lípidos.

Se filtró por fecha de publicación incluyendo guías publicadas desde 2011 en adelante. La primera búsqueda fue realizada en junio de 2016 y una segunda búsqueda hasta noviembre de 2018.

Se revisaron títulos y resúmenes de las publicaciones para eliminar duplicaciones.

Las guías seleccionadas en la búsqueda fueron evaluadas por revisores independientes utilizando el instrumento

AGREE II.4 El mismo tiene como objetivo examinar la variabilidad en la calidad de las guías, evaluar el rigor metodológico y la transparencia con que se elaboran. Cada una de las guías seleccionadas fue evaluada por dos miembros del grupo elaborador de la guía (GEG).

Luego de evaluadas se seleccionaron las que presentaron la mayor calidad (recomendadas o muy recomendadas) en función del puntaje obtenido con la herramienta AGREE II.

Las guías seleccionadas en primera instancia fueron:

- “Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult”. Canadian Cardiovascular Society, 2016. Ésta se actualizó en el año 2021.
- “Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años”. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Colombia 2014.

Los autores principales de estas guías, Dr. Todd J. Anderson, Dr. Oscar Mauricio Muñoz Velandia, autorizaron su uso para el desarrollo de la primera versión.

Para las preguntas no contempladas por las guías seleccionadas (definición y manejo de la intolerancia a las estatinas, dislipemia en enfermedad renal crónica (ERC), en la persona anciana, en la mujer en edad reproductiva, en pacientes con infección por VIH, portadores de dislipemia familiar, dislipemia en enfermedades autoinmunes) se consultaron otras fuentes bibliográficas.

Las recomendaciones y sus niveles de evidencia utilizados son los referidos en las guías seleccionadas. Se utilizó la escala GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

En el sistema GRADE, la calidad de la evidencia se clasifica, inicialmente, en alta o baja, según provenga de estudios experimentales u observacionales.

Posteriormente, según una serie de consideraciones, la evidencia se reclasifica en alta, moderada, baja y muy baja.

Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE).

Nivel de evidencia	Definición	Representación gráfica
Alto	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.	⊕⊕⊕⊕
Moderado	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	⊕⊕⊕⊖
Bajo	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊕⊖⊖
Muy bajo	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊖⊖⊖

La fuerza de las recomendaciones se apoya no solo en la calidad de la evidencia, sino en una serie de factores, tales como: el balance entre riesgos y beneficios, los valores y preferencias de pacientes y profesionales, y el consumo de recursos o costos (Tabla 2).

Tabla 2. Fuerza de las recomendaciones

	Recomendación fuerte	Recomendación débil
Pacientes	La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla.	Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de Manejo, consistentes con sus propios valores y preferencias; las

		ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles.
Trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requiere debate y participación de varios grupos de interés.

Fuente: Manual de GRADE Profiler.

El nivel de recomendación “Recomendación del grupo elaboradores de la guía” (GEG) corresponde a la opinión de los autores y colaboradores de este documento.

El nivel de recomendación “Grupo de expertos” corresponde a las recomendaciones elaboradas por el grupo de profesionales que participaron en la “Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años”, 2014.

Para validar el contenido de la guía se realizó una presentación para la que se convocó a representantes de diversas especialidades. En dicha instancia analizaron contenidos y se recibieron comentarios y sugerencias.

Una segunda etapa complementaria del proceso de validación de los contenidos de la GPC consistió en una revisión externa.

El grupo elaborador de la guía ha decidido que la misma se actualizará cada tres años a partir de su fecha de publicación.

Los autores han declarado no presentar conflicto de interés.

Esta guía responde las siguientes preguntas clínicas:

1. ¿Cómo se clasifican las dislipemias?
- 2.a. En la población adulta uruguaya, ¿cuál es la estrategia más adecuada de tamizaje de dislipemia?
- 2.b. Para la población adulta uruguaya, ¿con qué frecuencia y en qué condiciones debe realizarse el perfil lipídico?

3. ¿Qué utilidad tienen otros estudios diagnósticos?
4. En la población adulta uruguaya, ¿cómo se estratifica el riesgo cardiovascular?
5. En la población adulta uruguaya, ¿cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares?
- 6.a. En la población adulta uruguaya, ¿cuándo se debe iniciar el tratamiento con hipolipemiantes?
- 6.b. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿cuándo y cómo asociar hipolipemiantes?
- 6.c. En la población adulta uruguaya con hipertrigliceridemia, ¿cuándo se debe iniciar el tratamiento con hipolipemiantes?
7. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿cuáles son las recomendaciones nutricionales?
8. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿qué otros factores se deben considerar con relación al estilo de vida?
9. ¿Qué nuevos fármacos se encuentran disponibles?
10. ¿Cómo se define la intolerancia a las estatinas y cuál es el manejo práctico recomendado ante su planteo?
11. En la población adulta uruguaya con dislipemia tratada con estatinas, ¿cuáles son los efectos adversos más relevantes?
12. ¿Cómo se realiza el control del paciente con dislipemia y el seguimiento de los efectos adversos?
13. Situaciones especiales.
 - Dislipemia en la ERC
 - Hipercolesterolemia familiar
 - Dislipemias en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana
 - Dislipemia en la mujer en edad reproductiva

- Manejo de las dislipemias en personas ancianas

- Dislipemia en las enfermedades autoinmunes

DIFUSIÓN

La efectiva difusión de este material es imprescindible para asegurar la aplicación de las recomendaciones

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Organización Mundial de la Salud. OMS. [Actualizada 24 mayo 2018; acceso junio 2018]. Nota descriptiva: Las 10 primeras causas de defunción. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Ministerio de Salud Pública. MSP-PPENT. [2016]. 2ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles (2013). Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/2da->

[encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo-de-enfermedades-no](#)

3. Ministerio de Salud de Argentina y la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina. “Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica”.

4. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica AGREEII. <http://www.guiasalud.es>. <http://www.agreetrust.org>

1. ¿CÓMO SE CLASIFICAN LAS DISLIPEMIAS?

Los lípidos son insolubles en agua, por lo que circulan en plasma unidos a apolipoproteínas constituyendo lipoproteínas (LP).

Hay cinco lipoproteínas principales en sangre, de acuerdo a la densidad se diferencian: quilomicrones, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta

densidad (HDL). Cada una de estas clases de lipoproteínas transportan colesterol y triglicéridos en un grado variable. La LDL transporta la mayoría del colesterol y VLDL transporta la mayoría de los triglicéridos. Las dislipemias se pueden clasificar según las características de las lipoproteínas en el perfil lipídico. También se pueden clasificar según su etiología.¹

SEGÚN EL PERFIL LIPÍDICO:²

- Hipercolesterolemia aislada: es el aumento del colesterol total a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL).
- Hipertrigliceridemia aislada: es el aumento de los triglicéridos de origen endógeno (a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL) o exógeno (a expensas de quilomicrones) o de ambos.
- Hiperlipemia combinada:
 1. es el aumento del colesterol a expensas del LDL y de los triglicéridos de VLDL
 2. es el aumento del colesterol y de los triglicéridos a expensas de IDL.

- Hipoalfalipoproteinemia: es la disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Los criterios diagnósticos por niveles tienen escasa importancia para el clínico si se busca prevenir las enfermedades cardiovasculares. La definición de “valores normales” debe ir necesariamente ligada al concepto de riesgo cardiovascular y beneficio terapéutico. Diferentes estudios han permitido definir más adecuadamente los niveles de lípidos deseables frente a los “normales” asociados al menor riesgo cardiovascular.

SEGÚN LA ETIOLOGÍA:

PRIMARIAS:

Son las dislipidemias de causa genética. Pueden ser por mutaciones en uno o en más genes que intervienen en la síntesis y metabolismo de las lipoproteínas (Tabla 3).

Se caracterizan por:

- Tener agregación familiar.
- Asociarse a valores lipídicos y de lipoproteínas considerablemente alterados con respecto a los valores de referencia.

- En ocasiones pueden presentar manifestaciones clínicas características, consecuencia del depósito de lípidos en zonas atípicas.
- Se asocian frecuentemente a enfermedad cardiovascular prematura

Tabla 3. Clasificación de las hipercolesterolemias primarias

Entidad	Mutación más frecuente	Herencia	Prevalencia
Hipercolesterolemia familiar ³	Receptor de cLDL	Autosómica dominante	1/250 heterocigota 1/1.000.000 homocigota
Defecto familiar de Apo B 100	Apo B100	Autosómica dominante	1/1000
Hipercolesterolemia poligénica	Defectos diversos	Desconocida	5/100

Actualmente, se reconoce a la hipercolesterolemia poligénica como la más frecuente dentro de las hipercolesterolemias aisladas y dentro de este grupo, se debe incluir a los individuos con CT y cLDL superiores al percentil 95 correspondiente a su edad y sexo, en los que no se haya

demostrado la presencia de las otras hipercolesterolemias primarias. Se expresa a partir de los 20 años de edad, con valores variables de cLDL, siendo la aterosclerosis coronaria la manifestación clínica más importante.

SECUNDARIAS

- **Adquiridas:** Son producidas por situaciones que derivan de hábitos incorporados por el paciente (Tabla 4)

Tabla 4. Causas adquiridas

Causa	CT	TG	C-HDL
Dieta con exceso de: <ul style="list-style-type: none"> • Grasas saturadas y colesterol • Ácidos grasos trans • Hidratos de carbono • Alcohol 	Aumenta	Aumenta	—
Sobrepeso, obesidad	Aumenta	Aumenta	Disminuye
Sedentarismo	—	Aumenta	—
Tabaquismo	—	Aumenta	Disminuye

- **Debidas a otra patología:** (Tabla 5).

Tabla 5. Debidas a patologías

Causa	CT	TG	C-HDL
Diabetes Mellitus 2	Aumenta	Aumenta	—
Hipotiroidismo	Aumenta	Aumenta	—
Enfermedad Hepática · Obstructiva · Hepatitis	Aumenta	Aumenta	—
Enfermedad renal · Síndrome nefrótico · ERC · Diálisis (HD – DP)	Aumenta	Aumenta	Disminuye
Cushing	Aumenta	Aumenta	—
Lipodistrofias	—	Aumenta	—
Lupus Eritematoso Sistémico. 4 Artritis reumatoidea HIV	Aumenta	Aumenta	Disminuye
Stress	—	Aumenta	—
TG, triglicéridos; CT, colesterol total; HDL, lipoproteína de alta densidad			

Este tipo de clasificación permite orientar el tratamiento, dado que las dislipemias secundarias se pueden corregir parcial o totalmente eliminando o controlando el factor causante, mientras que en las dislipemias primarias los tratamientos no sólo consisten en medidas higiénico-

dietéticas y farmacológicas sino también en terapéuticas específicas y complejas.⁵

Se destaca que ambas dislipemias, primaria y secundaria, pueden coexistir en un mismo paciente.

Se recomienda a pesar de que existan elementos clínicos orientadores a una

dislipemia primaria, descartar causas secundarias en todos los casos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Ballantyne CM. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Ed. Ballantyne CM. Editorial Elsevier Health Sciences. 2008
2. Rosenson RS. HDL, measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clin. Chem 2011; 57:392.
3. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and metaanalysis. BMJ Open 2017.
4. Lekuona I, Morilla M. Tratamiento de las dislipemias en situaciones especiales. Rev Esp Cardiol Supl. 2012;12 (C):26-32 - Vol. 12.
5. Miguel PE. Dislipemias. ACIMED. 2009; 20(6): 265-273.

2A. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA, ¿CUÁL ES LA ESTRATEGIA MÁS ADECUADA DE TAMIZAJE DE DISLIPEMIA?

Se recomienda realizar perfil lipídico en personas de 40 años o más y en menores de 40 años si presenta alguna de las siguientes condiciones: antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV), signos clínicos como arco corneal, xantomas o xantelasmas, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), tabaquismo, obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²), enfermedad renal crónica (ERC), antecedentes familiares de dislipemia, historia familiar de ECV prematura (muerte en familiar de primer

grado, hombre menor de 55 años y mujer menor de 60 años), enfermedad autoinmune sistémica, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), disfunción eréctil, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), antecedentes de estado hipertensivo en el embarazo (EHE),menopausia precoz, aneurisma de aorta abdominal (diámetro mayor de 3cm o antecedentes de cirugía por aneurisma de aorta), (Tabla 6).^{1, 2, 3,4}

Tabla 6: Tamizaje de dislipemia.

➤ Personas de 40 años o más
➤ Personas menores de 40 años con las siguientes condiciones:
<ul style="list-style-type: none">● ECV● Signos clínicos como arco corneal, xantomas, xantelasmas● HTA● DM● Aneurisma de aorta abdominal● Tabaquismo● Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²)● ERC● Antecedentes Familiares de dislipemia.● Historia familiar de ECV prematura.● Enfermedad autoinmune sistémica● VIH● Disfunción eréctil● EPOC● Estados hipertensivos en el embarazo● Menopausia precoz

Las decisiones sobre los límites de edad y la estrategia de tamizaje, se fundamentan en la probabilidad de detectar anomalías en las fracciones lipídicas y en el riesgo del paciente de tener dislipemia o de desarrollar eventos cardiovasculares y su potencial tratamiento. Por ejemplo las mujeres con antecedentes de estados hipertensivos del embarazo (EHE), que incluye la preeclampsia y eclampsia, se encuentran entre las

poblaciones con riesgo de ECV prematura.⁵ La edad promedio de inicio del primer evento vascular en este grupo es de 38 años,⁶ y la tasa de supervivencia a los 30 años es marcadamente menor.⁷ En las directrices sobre la prevención de enfermedades cardiovasculares AHA 2011, el antecedente de EHE, se establece como un factor de riesgo CV independiente.⁸

2B. PARA LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA, ¿CON QUÉ FRECUENCIA Y EN QUÉ CONDICIONES DEBE REALIZARSE EL PERFIL LIPÍDICO?

Se realizará tamizaje cada 2 años a personas de 40 años o mayores sin alteraciones en el perfil lipídico y sin factores de riesgo cardiovascular.

Se realizará al menos en forma anual si presenta alguna de estas condiciones independientemente de la edad (Tabla 7).

Tabla 7: Frecuencia de estudio anual de dislipemia

- ECV
- Hipertensión arterial.
- DM.
- Obesidad.
- Enfermedad autoinmune sistémica
- Aneurisma de la aorta torácica.
- Engrosamiento de la íntima carotídea.
- cLDL mayor de 190 mg/dl.
- ERC

PERFIL LIPÍDICO

El análisis propuesto para la evaluación basal de los lípidos es un perfil lipídico, realizado en suero. No se recomienda la medición capilar de CT y TG.

El perfil lipídico mínimo consta de aspecto del suero, colesterol total (CT), colesterol de HDL (cHDL), y triglicéridos (TG).

El CT representa el colesterol que transportan las lipoproteínas: cHDL, colesterol VLDL (cVLDL) y colesterol LDL (cLDL)

El cHDL evalúa la capacidad del organismo para retirar el colesterol sobrante de la periferia, sugiriendo valores bajos, inadecuada remoción del colesterol periférico. El CT y el cHDL se miden directamente.

El cLDL informado en el perfil lipídico generalmente se calcula utilizando la fórmula de Friedewald,

$$\text{cLDL} = \text{CT} - (\text{cHDL} + \text{cVLDL}).^9$$

El valor del cVLDL se calcula dividiendo el nivel de triglicéridos entre 5:

$$(\text{cLDL} = \text{CT} - (\text{cHDL} + \text{TG}/5).$$

La fórmula es válida sólo si la concentración total de triglicéridos es inferior a 400 mg / dl.

Fórmula de Friedwald: aplicable si **TG ≤ 400 mg/dl:**

$$\text{cLDL} = \text{CT} - (\text{cHDL} + \text{TG}/5)$$

En los pacientes con hipertrigliceridemia más pronunciada, los niveles de cLDL se deben medir directamente (cLDL directo) mediante técnica de inmunoprecipitación.¹⁰

La fórmula subestima el cLDL, particularmente a niveles bajos (<25 mg / dl).¹¹

El colesterol no HDL (c no HDL) evalúa la cantidad total de lipoproteínas potencialmente aterogénicas del paciente, siendo la fórmula de cálculo:

$$\text{Colesterol no HDL} = \text{CT} - \text{cHDL}$$

Se recomienda realizar su cálculo sistemáticamente y en particular cuando los triglicéridos son mayores de 200mg/dl.¹²

CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO

En la mayoría de la población, después de una ingesta, los cambios en los CT, cHDL, y cLDL no varían apreciablemente. Los TG aumentan hasta 6 horas luego de la última ingesta hasta un 20% alcanzando un máximo a las 4 horas postprandial.^{13, 14}

Datos del estudio NHANES III demostraron que la capacidad de predecir eventos CV fue similar para la determinación de cLDL en ayuno y sin ayuno.^{15, 16, 17, 18, 19, 20}

Para los pacientes que no presentan hipertrigliceridemia, obtener el perfil lipídico

sin ayuno representa una simplificación sin implicancias negativas para el pronóstico, diagnóstico y tratamiento de la prevención de enfermedades cardiovasculares.²¹

El GEG, de acuerdo a los aspectos mencionados previamente considera que no es necesario ayunar para realizar el perfil lipídico.

Para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertrigliceridemia mayores de 400 mg/dl, se recomienda 12 horas de ayuno.²²

Recomendamos realizar perfil lipídico en:	
Recomendación Débil Opinión de expertos	<p>➤ Tamizaje cada 2 años: Personas de 40 años o mayores, sin alteraciones en el perfil lipídico y sin factores de riesgo cardiovascular.</p> <p>➤ Al menos en forma anual, si presenta alguna de estas condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECV • Hipertensión arterial. • DM • Obesidad. • Enfermedad autoinmune. • Aneurisma de la aorta torácica. • Engrosamiento de la íntima carotídea. • LDL mayores que 190 mg/d • ERC
GEG	Se recomienda no hacer ayuno para determinación del perfil lipídico (sin TG elevados)
Recomendación Fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	Para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertrigliceridemia mayores de 400 mg/dl, se recomienda 12 horas de ayuno

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Bell DA, Hooper AJ, Bender R, Edwards G, Van Bockxmeer FM, Watts GF, et al. Screening for lipid disorders. *Pathology* [Internet]. 2001 Feb;44(2):115–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22765033>
2. Carson S. Screening for Lipid Disorders in Adults: Selective Update of 2001 U.S. Preventive Services Task Force Review. 2008; (49).
3. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007; 298:309-16.
4. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008; 300:2142-52.
5. Nerenberg K, Daskalopoulou SS, Dasgupta K. Gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy as vascular risk signals: an overview and grading of the evidence. *Can J Cardiol* 2014; 30: 765-73.
6. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:1797-803.
7. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension* 2010; 56:166-71.
8. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243-62.
9. Darío Sierra I, Olimpo C y col. en *Dislipidemias abordaje en el consultorio. Determinación del perfil lipídico mínimo*; 2009. p.19-24,
10. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, Joshi PH, Kulkarni KR, Mize PD, Kwiterovich PO, Defilippis AP, Blumenthal RS, Jones SR. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(8):732.
11. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016; 37:19
12. Pérez E, Sierra ID. Determinación del perfil lipídico mínimo. En: Sierra I, Olimpo C. *Dislipidemias, abordaje en el consultorio. Febrero 2009 Bogotá*. P. 19-27.
13. Nunnelee JD. Review of an article: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease and death in men and women.
14. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res*. 1988; 29(4):469-47
15. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Survey III (NHANESIII). *Circulation* 2014; 130:546-53.
16. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9:258–70.
17. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H,

Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9: 271–80.

18. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:626–35.

19. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013; 34:1826–33.

20. Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic value of fasting vs. non-fasting low density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: Insight from the national health and nutrition survey III (NHANES-III). *Circulation*. 2014.

21. Nordestgaard BG. Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(13):1637

22. Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. Bogotá 2014

3. ¿QUÉ UTILIDAD TIENEN OTROS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS?

La utilización de apolipoproteínas especiales y otros estudios (genéticos, moleculares, subfracciones, etc.) representan elevados

costos y no se deben realizar de forma rutinaria; se deben reservar para el manejo por parte de personal especializado.

LIPOPROTEÍNA (A):

La lipoproteína (a) [Lp(a)], es una molécula de estructura similar al plasminógeno que predispone, además de la aterosclerosis, a la trombosis.

Sus niveles son determinados genéticamente. Se demostró una asociación continua entre los niveles de Lp(a) y el desarrollo de enfermedad coronaria¹. Se considera un factor de riesgo independiente para enfermedad aterosclerótica cardiovascular y estenosis valvular aórtica calcificada².

Se estima una prevalencia en el entorno del 20% de Lp(a) (superior a 30 mg/dl) en la población general³.

Hay evidencia firme sobre una relación causal entre la concentración de Lp(a) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, que se mantiene aún ante valores bajos de Col-LDL². Valores de 180 mg/dl conllevan un riesgo vascular similar al de la hipercolesterolemia familiar heterocigota⁴.

Identificar a este grupo de pacientes condiciona un abordaje más agresivo de los factores de riesgo cardiovascular, si bien la estrategia con respecto al manejo de las fracciones lipídicas continúa siendo un descenso aún mayor del cLDL. No existe hasta el momento un fármaco que permita descender los niveles de Lp(a), sin efectos adversos y que se asocie a una reducción de eventos cardiovasculares mayores.

Tratamientos específicos para descender los valores de Lp(a) y evitar eventos vasculares se encuentran en fase II/III de estudios clínicos. Se recomienda la determinación de niveles de Lp(a) especialmente en las siguientes situaciones:

- Antecedentes familiares de Lp(a) elevada.
- Antecedentes familiares o personales de enfermedad vascular precoz.
- Hipercolesterolemia familiar.
- Descenso menor al esperado de los niveles de cLDL con el tratamiento farmacológico adecuado.
- En prevención secundaria dado que valores elevados de Lp(a) implican recomendaciones de objetivos terapéuticos de mayor intensidad.
- Recurrencia de manifestaciones de enfermedad aterosclerótica a pesar de tratamiento adecuado con hipolipemiantes.

Diversas publicaciones y consensos recomiendan la determinación de Lp(a) a todas las personas una vez en la vida. Esta recomendación debe adecuarse a la realidad de cada sistema de salud. Previo a la solicitud de Lp(a) debe considerarse, si su resultado determina cambios terapéuticos.

Es necesario estandarizar la medición de Lp(a) en los laboratorios clínicos.

APOLIPOPROTEÍNAS:

Apo B:

Las lipoproteínas que contienen Apo B (lipoproteínas aterogénicas) se adhieren y transportan colesterol a la íntima arterial iniciando el proceso de aterosclerosis y su progresión.

Cada lipoproteína aterogénica contiene una molécula de Apo B. Los quilomicrones y sus remanentes una Apo B-48 y cada partícula de VLDL, IDL, LDL y Lp(a) una Apo B-100.

Por lo anterior la cuantificación de Apo B estima en forma directa el número de partículas aterogénicas en plasma.

En condiciones normales el 90% de las partículas aterogénicas Apo B son partículas de LDL, por lo que el cLDL es un fiel indicador de aterogenicidad. En cambio, en aquellas condiciones vinculadas a la resistencia a la insulina como la obesidad, síndrome metabólico, diabetes y valores de triglicéridos elevados (mayores de 177 mg/dl), los valores de cLDL y Apo B son discordantes. La razón es que existe un gran número de partículas de LDL pequeñas y densas pobres en colesterol lo que se traduce en valores plasmáticos normales de cLDL.

En estas situaciones el colesterol no-HDL y Apo B son mejores predictores de riesgo de eventos CV que el cLDL ^{5,6,7}.

El colesterol no-HDL mide el colesterol total transportado por las lipoproteínas aterogénicas y surge de restar el HDL-Colesterol al colesterol total.

La limitada accesibilidad de apo B en nuestro medio hace que no se recomiende su dosificación en forma sistemática. El colesterol no HDL es fácilmente disponible sin agregar un costo adicional.

ESTUDIO GENÉTICO:

El estudio genético se recomienda en casos de sospecha de hipercolesterolemia familiar (HF) o en el diagnóstico diferencial en pacientes con hipercolesterolemia severa aislada⁸.

En menores y jóvenes, valores de cLDL mayores de 155 mg/ml son un fuerte indicador de presencia de mutación en el gen del receptor de cLDL, de acuerdo a resultados del Programa Nacional de detección temprana y atención de Hipercolesterolemia Familiar (HF) (Programa GENYCO) y recomendaciones europeas^{8,9}.

Los *scores clínicos* para el diagnóstico de HF como el holandés ayudan a definir el diagnóstico clínico y la indicación del

estudio genético (ver hipercolesterolemia familiar).

En caso de sospecha de HF, se recomienda la consulta con referentes institucionales del Programa GENYCO, en caso de no contar con referente, se podrá realizar consulta directamente con el Programa GENYCO en la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

Este equipo forma parte de la Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar, gestada en Montevideo en el año 2013, integrada por un equipo multidisciplinario con experiencia en HF de diferentes países de Iberoamérica.

SCORE DE CALCIO CORONARIO

El score de calcio coronario (SCC) es un marcador directo de aterosclerosis coronaria y una herramienta de alta sensibilidad para la predicción del riesgo CV, colaborando en la definición de las estrategias de tratamiento para reducir la morbimortalidad por enfermedad coronaria.

A pesar de su utilidad clínica, la estimación del riesgo cardiovascular por las distintas calculadoras disponibles puede conducir a una sobreestimación o subestimación sustancial del riesgo de eventos y en consecuencia, a un manejo inadecuado de los factores de riesgo. Además, el valor de estos algoritmos para predecir la presencia y la carga de aterosclerosis subclínica es baja.

La evaluación directa de aterosclerosis a través del SCC, mejora significativamente la selección adecuada de pacientes que se beneficiarán del tratamiento hipolipemiante.

Las mediciones de calcio coronario sin contraste son sensibles, reproducibles y se pueden realizar rápidamente con una dosis de radiación promedio de 0,89 mSv (en comparación con la exposición a la radiación anual de fondo de aproximadamente 3,0 mSv)¹⁰.

Su utilidad es mayor en individuos de riesgo intermedio y de mediana edad, en los que la presencia o ausencia de calcificación arterial coronaria permite la reclasificación en un nivel de riesgo superior o inferior al estimado por las calculadoras de riesgo. Una medición de SCC > 0 UA confirma la presencia de aterosclerosis. Valores > 100 UA se asocian con un alto riesgo (> 2 % de riesgo anual) de eventos cardiovasculares arteriosclerosis (ECVA). Esto constituye una indicación para intensificar las medidas del control de los distintos factores de riesgo CV y los objetivos de redefinir los objetivos de LDL-C. Los valores de SCC > 300 UA reclasifican al paciente en una categoría de riesgo muy alto con un riesgo a 10 años de muerte de causa cardiovascular de aproximadamente 28%. Por el contrario, una medición de 0 UA tiene un valor predictivo negativo muy alto para ECVA en adultos asintomáticos (valor predictivo negativo, 95%-99%)^{11,12}. Es importante destacar que, aunque un SCC de 0 UA se relaciona a una baja tasa de eventos, no es indicativo de una tasa cero de eventos. Esto probablemente se deba a que podría haber placa blanda no calcificada, sobre todo en jóvenes, y a que no todos los eventos están mediados por aterosclerosis.

Estudio MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) (12)	Riesgo de ECVA a 10 años
SCC 0	1.3 a 2.5 %
SCC >300	13.1 a 26.6 %
Por cada duplicación del SCC	Aumento del riesgo de 14 %

En pacientes tratados con estatinas, la puntuación del SCC puede aumentar a pesar de la regresión de los componentes no calcificados, por lo que no se recomienda realizar seguimiento de la progresión de la aterosclerosis mediante la repetición del SCC, salvo en casos que se haya aplazado el inicio del tratamiento.

A pesar de los beneficios que puede proporcionar la medición del SCC, hace falta evidencia para establecer la rentabilidad en la identificación de pacientes candidatos a terapia con estatinas.

Es importante destacar que en la actualidad la medición del SCC no está disponible ni financiada uniformemente en nuestro país.

El principal valor clínico del SCC es colaborar en la decisión médico-paciente sobre el inicio del tratamiento con estatinas en los individuos catalogados de riesgo intermedio. Los resultados del SCC ayudarán al clínico a tomar decisiones individualizadas en cuanto a la indicación de estatinas, AAS y el intervalo de tiempo para una nueva evaluación con SCC, en caso de no iniciar estatinas.

En individuos de riesgo bajo a intermedio (sin factores potenciadores como antecedentes de enfermedad vascular precoz y Lipoproteína (a) elevada, entre otros), y un SCC de 0 UA, no se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas, debido al bajo riesgo de eventos estimado a mediano plazo.

En cambio, un SCC > 100 UA es indicación de terapia con estatinas. En pacientes con riesgo intermedio SCC entre 1 y 99, se deberá individualizar la indicación de tratamiento con estatinas de acuerdo a la presencia de otros factores de riesgo.

Sugerimos considerar la realización de SCC en adultos asintomáticos de 40 años o más, con riesgo cardiovascular 10-20% a 10 años intermedio en caso de dudas del paciente o del médico en cuanto al inicio de tratamiento con estatinas. (Recomendación fuerte; Evidencia de calidad moderada).

Se recomienda no realizar SCC en: 1) individuos de alto riesgo CV ya que este grupo de pacientes tiene indicación de tratamiento con estatinas, 2) pacientes que reciben tratamiento con estatinas; o 3) Adultos asintomáticos, de bajo riesgo CV sin factores potenciadores de riesgo (Recomendación fuerte; Evidencia de calidad moderada).

Se puede considerar la detección de aterosclerosis con SCC en individuos de 40 años o más y de bajo riesgo CV que tienen antecedentes familiares de ECVA prematura (antes de los 55 años en hombres o antes de los 60 años en mujeres), además de identificar causas genéticas de ECVA prematura, como la hipercolesterolemia familiar o lipoproteína (a) elevada. (Recomendación débil; evidencia de calidad baja).

RECOMENDACIONES		
Considerar realizar SCC en:	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos asintomáticos ≥ 40 años con riesgo CV 10-20% a 10 años en caso de dudas del paciente o del médico acerca del tratamiento con estatinas 	<p>Recomendación fuerte</p> <p>Calidad evidencia moderada</p>
No realizar SCC en:	<ul style="list-style-type: none"> • Individuos de alto riesgo CV • Individuos con tratamiento con estatinas ya instaurado • Adultos asintomáticos de bajo riesgo CV 	<p>Recomendación fuerte</p> <p>Calidad de evidencia moderada</p>
Considerar detectar aterosclerosis con SCC en:	<p>Individuos ≥ 40 años y bajo RCV con las siguientes consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares de ECVA prematura 	<p>Recomendación débil Calidad de evidencia baja</p> <p>⊕⊕○○</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar causas genéticas de ECVA prematura como la HF o lipoproteína(a) elevada 	<p>Recomendación débil Calidad de evidencia baja</p> <p>⊕⊕○○</p>

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein (a), concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA, 2009; 302(4): 412
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. European Heart Journal. 2010;31 (23):2844-2853.
3. Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major

lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009; 302: 1993-2000

4. Burgess S., Ference B. A., Staley J. R., Freitag D. F., Mason A. M., Nielsen S. F., et al. (2018). Association of LPA Variants with Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. JAMA Cardiol. 3 (7), 619–6270.

5. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, DM Lloyd-Jones. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery

calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:193–201.

6. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease Data From UK Biobank Claire Welsh, Carlos A. Celis-Morales, Rosemary Brown, Daniel F. Mackay, James Lewsey, Patrick B. Mark, Stuart R. Gray, Lyn D. Ferguson, Jana J. Anderson, Donald M. Lyall, John G. Cleland, Jun 2019 CIRCULATIONAHA.119.041149 *Circulation*. 2019; 140:542–552

7. Optimal strategies for monitoring lipid levels in patients at risk or with cardiovascular disease: a systematic review with statistical and cost-effectiveness modelling R Perera, E McFadden, J McLellan, T Lung, P Clarke, T Pérez, T Fanshawe, A Dalton. *Health Technology Assessment*, 2015 • ora.ox.ac.uk

8. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial

hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7: e016461.

9. Khera, A.V. et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89.

10. Especial dislipemias *Rev Urug Cardiol* 2019 [Internet]. Montevideo: Sociedad Uruguaya de Cardiología; [consulta: 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.suc.org.uy/revista/v34n3/v34n3.html>

11. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:434–47.

12. Coronary Artery Calcium Score and Polygenic Risk Score for the Prediction of Coronary Heart Disease Events. Sadiya S. Khan et. al. *JAMA*. 2023;329(20):1768-1777. doi:10.1001/jama.2023.7575. Estudio MESA.

4. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA, ¿CÓMO SE ESTRATIFICA EL RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV)?

Se recomienda definir el tratamiento y la intensidad de la modificación de las fracciones lipídicas basados en el riesgo cardiovascular. En los pacientes en prevención primaria para el cálculo del riesgo cardiovascular (RCV) se propone aplicar la tabla de estratificación de riesgo CV de Framingham recalibrada para América Latina y el Caribe (OPS/OMS).¹ Funciona como una aplicación enteramente basada en el formulario de la OMS para estimar el RCV en América Latina, zona denominada AMR-B (año 2007-ISBN; 978 92435 4728 2).

El puntaje surge de una adaptación a algunas particularidades de la región sobre la base del estudio Framingham.

La misma mide la posibilidad de tener un evento CV grave (infarto, ángor, ataque cerebrovascular) en los próximos 10 años y utiliza las siguientes variables: género, edad, tabaquismo, presión arterial sistólica (PAS), DM, CT.

Dicha aplicación, actualizada de acuerdo a con las tablas publicadas en el año 2019, se encuentra disponible en <http://www.paho.org/cardioapp/web> El siguiente cuadro muestra la clasificación del RCV resultante de la aplicación referida.

Tabla 8. Estratificación de RCV (WHO/ISH Risk prediction charts)

RCV < 5%	Riesgo CV bajo
RCV entre 5 y < de 10%	Riesgo CV moderado
RCV entre 10 y < de 20%	Riesgo CV alto
RCV entre 20 y < de 30%	Riesgo CV muy alto
RCV mayor o igual ≥ 30%	Riesgo CV crítico

Cuando se calcula el RCV en los pacientes en prevención primaria, el riesgo puede ser mayor que el establecido por la aplicación del cálculo de riesgo de la tabla referida cuando existan las siguientes situaciones asociadas.

- HTA en tratamiento.

- Menopausia prematura (menor de 45 años).
- Edad cercana a la próxima categoría.
- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura.

- TG elevados.
- cHDL bajo.
- PCR, fibrinógeno, homocisteína, Apo B o Lp a, elevados.
- Intolerancia a la glucosa.

Se destaca que no es necesario aplicar las tablas de predicción o el cálculo de riesgo a pacientes portadores de las siguientes situaciones clínicas que se definen, al menos, de alto riesgo cardiovascular: ^{2, 3, 4}

Aterosclerosis clínica: Infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), ángor estable, enfermedad coronaria documentada por angiografía con estenosis mayor a 10%, ataque cerebrovascular (ACV), enfermedad carotídea documentada, enfermedad vascular periférica,

claudicación intermitente de miembros inferiores (MMII) y/o índice brazo/tobillo (ABI) menor de 0.9.

- Aneurisma de aorta abdominal mayor de 3 cm de diámetro o antecedentes de cirugía de aneurisma.
- DM2 (hay evidencia de mayor riesgo en pacientes con 40 o más años de edad). ⁵
- DM 1 de más de 15 años evolución y edad del paciente mayor o igual a 30 años o presencia de microangiopatía.
- ERC con filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1.37 m².
- cLDL \geq 190 mg/dl.
- Hipercolesterolemia familiar documentada.
- Albuminuria

DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

A pesar de los cuidados estándar dirigidos a lograr los objetivos terapéuticos para cLDL, presión arterial y glucemia, persiste un riesgo residual de eventos vasculares. La dislipemia aterogénica contribuye al riesgo residual. Ésta se caracteriza por elevación de los TG, descenso del cHDL y presencia de partículas de cLDL pequeñas y densas con niveles de

cLDL normales o mínimamente elevados. Para la reducción del riesgo residual por dislipemia aterogénica es prioritario identificar este perfil lipídico en sujetos susceptibles (pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica prematura, diabéticos tipo 2, síndrome metabólico, obesos y dislipemia familiar combinada).

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. World Health Organization WHO. Prevention of Cardiovascular Disease. Ginebra: WHO; 2007.

2. Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. Evaluación del riesgo cardiovascular. Bogotá 2014.

3. Genest J, Hegele RA, et al. Primary Panel. Canadian cardiovascular society position statement on familial

hypercholesterolemia. Can J Cardiol. 2014; 30(12):1471-1481.

4. Mihaylova B, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012; 380(9841):581-590.

5. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Epidemiology Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabet. Med. 26, 142-148 (2009)

5. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA, ¿CUÁLES DEBEN SER LAS METAS DE LAS FRACCIONES LIPÍDICAS SEGÚN LOS NIVELES DE RIESGO DETECTADOS, PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE EVENTOS VASCULARES?

No existe unanimidad en el tratamiento de la dislipemia, respecto a la utilización de metas terapéuticas.

Algunas guías se alejan del enfoque centrado en la consecución de un objetivo de cLDL hacia un enfoque basado en la intensidad del tratamiento con estatinas según grupos de riesgo cardiovascular. Basan esta posición en la ausencia de estudios diseñados para evaluar diferentes objetivos terapéuticos.

Se aseguran, además, que ningún paciente con alto riesgo se prive del beneficio del uso de estatinas.

Es importante señalar que posteriormente a la publicación de las guías norteamericanas, se

publicó una actualización en la que se vuelve a considerar el objetivo para cLDL.

Debemos mencionar que:

- diabéticos tipo 2, ≥ 40 años de edad,
- diabéticos tipo 1 con más de 15 años de evolución y edad ≥ 30 años de edad, o con presencia de microangiopatía
- pacientes con enfermedad renal crónica
- pacientes con hipercolesterolemia familiar documentada
- pacientes con cLDL ≥ 190 mg/dl

se debe iniciar tratamiento farmacológico con estatinas.^{1,2,3}

En la siguiente tabla se muestran los objetivos terapéuticos recomendados de acuerdo al RCV.

Resumen de evidencia y recomendaciones		
Recomendación del GEG*	RCV $\geq 30\%$ Prevención secundaria y otras situaciones de alto riesgo	Objetivos de reducción: • cLDL menor a 55 mg/dl ¹
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia** $\oplus\oplus\oplus\oplus$	RCV \geq de 20 < 30%	Objetivo de reducción: • cLDL menor a 70 mg/dl

<p>Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>	<p>RCV a 10 años de 10 a < 20%</p>	<p>A. cLDL menor de 70 mg/dl si tiene alguna de estas condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cLDL ≥ 130 mg/dl • col No HDL ≥ 160 mg/dl • Hombres ≥ 50 años o mujeres ≥ 60 años con una de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> ✓ cHDL descendido ✓ Glicemia de ayuno alterada (GAA) ✓ Circunferencia abdominal mayor de 94 y 90 cm para hombres y mujeres respectivamente ✓ HTA ✓ Tabaquismo • Lp(a) ≥ 50 mg/dL, SCC > 0 AU, historia familiar prematura de ECVA <p>B. cLDL < 100 mg/dl sin condiciones asociadas</p>
<p>GEG⁴</p>	<p>RCV a 10 años < 10%</p>	<p>Objetivo terapéutico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cLDL menor a 130 mg/dl
<p>* Aterosclerosis clínica: infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), ángor estable, enfermedad coronaria documentada por angiografía con estenosis mayor a 10%, ataque cerebrovascular (ACV), enfermedad de la carótida documentada, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente de miembros inferiores (MMII) y/o índice brazo/tobillo (ABI) menor de 0.9, aneurisma de aorta abdominal mayor de 3 cm de diámetro o antecedentes de cirugía de aneurisma.</p> <p>DM con lesión de órgano blanco (FG < 45 independientemente de la albuminuria; o FG entre 45 y 59 mas microalbuminuria o presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 sitios (retinopatía o neuropatía).</p> <p>HCF con ECV u otro factor de riesgo mayor</p> <p>ERC severa con FG < 30 ml/min</p> <p>**Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (hay evidencia en pacientes con 40 o más años de edad, DM1 de más de 15 años de evolución y edad del paciente mayor o igual a 30 años o presencia de microangiopatía. ERC. cLDL mayor o igual 190 mg/dl. Hipercolesterolemia familiar documentada</p>		

OBJETIVO PARA COLESTEROL NO-HDL

El objetivo terapéutico para cNoHDL debe ser 30mg/dl mayor que el objetivo para cLDL.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. Evaluación del riesgo cardiovascular. Bogotá 2014.

2. Genest J, Hegele RA, et al. Primary Panel. Canadian cardiovascular society position statement on familial hypercholesterolemia. Can J Cardiol. 2014; 30(12):1471-1481.

3. Mihaylova B, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL

cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012; 380(9841):581-590.

4. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of

Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease 2017; 23 (Suppl 2) 67. [https:// www.aace.com/files/lipid-guidelines](https://www.aace.com/files/lipid-guidelines)

6A. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA CON DISLIPEMIA,

¿CUÁNDO SE DEBE INICIAR EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES?

La decisión de iniciar el tratamiento hipolipemiante debe ser individualizada, dependiendo del tipo de dislipemia, comorbilidades asociadas, riesgo de presentar un evento vascular y la preferencia

del paciente. No todas las drogas que reducen los niveles de lípidos han sido eficaces en reducir los eventos ateroscleróticos y la mortalidad asociada a éstos.¹

ESTATINAS

Las estatinas han sido las drogas más estudiadas y han demostrado un efecto beneficioso en la disminución de los eventos ateroscleróticos y mortalidad en prevención primaria y secundaria.^{2, 3, 4, 5, 6}

Estos potentes hipolipemiantes actúan inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa), determinando una mayor expresión de receptores LDL (rLDL) y un aumento en el aclaramiento del cLDL plasmático. Logran disminuir hasta el 50% del cLDL plasmático.⁶ A su vez presentan efectos pleiotrópicos actuando a nivel de múltiples funciones biológicas vasculares, contribuyendo a la disminución de los eventos cardiovasculares.^{1, 7}

Actualmente son considerados los fármacos de primera línea. Logran una reducción relativa del riesgo (RRR) de presentar un evento cardiovascular entre el 25 y 45% en 5 años, con un excelente margen de seguridad.⁸ Este beneficio se presenta en pacientes con distintos niveles de riesgo, inclusive en personas sin hipercolesterolemia y es independiente del tipo de estatina utilizada.^{6, 8, 9}

La reducción de eventos cardiovasculares se relaciona directamente con el descenso del cLDL, demostrando el beneficio del tratamiento con dosis altas de estatinas. Cada reducción de 39 mg/dl de cLDL (1 mmol/L) determina una disminución mayor a un 20% en la tasa anual de eventos cardiovasculares mayores. El uso de dosis altas de estatinas

logra una reducción adicional del 15% en eventos cardiovasculares mayores.^{6, 7, 8, 9, 10}

Las estatinas logran reducir los TG entre un 10 a 30%, por lo que son también consideradas la primera opción en hiperlipemia combinada. No son recomendadas para el tratamiento de hipertrigliceridemia severas en monoterapia.¹¹

La mayoría de los pacientes que presentan patologías asociadas a un alto riesgo de eventos cardiovasculares tienen indicación de iniciar estatinas en dosis de moderada a alta intensidad (tabla 9), no siendo necesario el cálculo de riesgo cardiovascular.

En las personas en prevención primaria no comprendidas en las situaciones de alto riesgo (ver pregunta número 4), se debe fundamentar la indicación del tratamiento en función de la valoración clínica de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), utilizando el score recomendado para el cálculo de riesgo. El principal objetivo es reducir los eventos vasculares.

Para las personas con RCV <10% sin otras condiciones asociadas, iniciar cambios en estilo de vida, no se recomienda el tratamiento farmacológico como primera medida.

La decisión de iniciar un tratamiento farmacológico debe ser consensuada entre el médico y el paciente, asesorando sobre los riesgos, beneficios y costos, así como la opción de tratamientos no farmacológicos para la reducción del RCV

Tabla 9. Intensidad del tratamiento con estatinas

Alta Intensidad	Moderada intensidad
Reducción cLDL 50%	Reducción cLDL 30% a <50%
Atorvastatina 40-80 mg	Atorvastatina 10-20 mg
Rosuvastatina 20-40 mg	Rosuvastatina 5-10 mg
	Simvastatina 20-40 mg
	Pitavastatina 2-4 mg
Una dosis diaria	

6B. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA CON DISLIPEMIA, ¿CUÁNDO Y CÓMO ASOCIAR HIPOLIPEMIANTES?

El uso de otros hipolipemiantes asociados a estatinas cobra relevancia al no lograr los objetivos definidos con un tratamiento óptimo, con dosis de alta intensidad o a máxima dosis tolerada. Un 4% de los pacientes no responden al tratamiento con estatinas y un 10% responden parcialmente.¹² La droga inicial a asociar para

reducir el cLDL es el ezetimibe. Se pueden considerar otras opciones como Inclisiran y los inhibidores de PCSK-9.¹³

La asociación con fibratos o Eicosanpento de Etilo (EPA) se debe considerar en el tratamiento de las hiperlipemias combinadas con hipertrigliceridemia mantenida.¹³

EZETIMIBE

Es un inhibidor de la absorción de colesterol a nivel intestinal. Su uso en monoterapia reduce el cLDL entre un 15 a 22% pero no se ha evidenciado beneficio estadísticamente significativo en la mortalidad ni en la disminución de los eventos cardiovasculares con su uso aislado.^{14, 15} En el estudio IMPROVE-IT publicado en 2015, se observa por primera vez, que la asociación de simvastatina con ezetimibe en pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo (SCA) reciente, no solo produce una reducción adicional del 24% en el valor de cLDL sino que evidencia una disminución

significativa de los eventos cardiovasculares (infarto de miocardio y ataque cerebrovascular) con un buen margen de seguridad. No se observó diferencias con relación a la mortalidad cardiovascular ni secundaria a cualquier causa con relación a la monoterapia con estatinas.¹⁶ Esta combinación también mostró ser efectiva en la reducción del LDL como de los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica.¹⁷ Este estudio convierte a ezetimibe en la primera droga no estatínica en demostrar

reducción de eventos cardiovasculares mayores, asociados a estatinas.

Se recomienda su asociación a estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular, en quienes no se logren los objetivos

planteados con la dosis máxima de estatinas tolerada.

Se recomienda su uso como agente de segunda línea en pacientes con intolerancia a las estatinas o que presentan contraindicaciones para su uso.

FIBRATOS

Son fármacos indicados con el objetivo de disminuir los TG. Los estudios con fibratos en monoterapia no han sido concluyentes en demostrar una disminución del riesgo cardiovascular. En el estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), donde se evaluó el impacto del fenofibrato en pacientes con DM 2, mostró una leve reducción de infarto de miocardio no fatales, principalmente en pacientes con niveles de TG altos (≥ 200 mg/dL) y HDL bajo (< 40 mg/dL), pero no logró disminuir los eventos coronarios ni la mortalidad, tanto en prevención primaria como secundaria.¹⁸

La terapia combinada de fenofibrato y estatinas, fue estudiada en pacientes DM2 en la rama lipídica del estudio ACCORD. Ésta no logró disminuir los eventos cardiovasculares ni la mortalidad en comparación con estatinas en monoterapia en la población general estudiada. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con TG ≥ 204 mg/dl y cHDL < 34 mg/dl, existió una reducción del desenlace final, con una tendencia a la significación estadística ($p=0,06$).¹⁹

En el año 2022 se realizó el ensayo clínico Prominent, diseñado para el estudio de este subgrupo de pacientes, analizando el uso de Pemafibrato en pacientes con diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia leve a moderada (200 a 499 mg/dL) y cHDL de 40 mg/dL o menos. Se evidenció una reducción de los TG, cVDLD,

colesterol remanente y niveles de apolipoproteína c-III, no mostrando menor incidencia de eventos cv respecto al placebo.²⁰

El gemfibrozil y las estatinas compiten en su metabolización hepática, determinando mayor interacción farmacocinética. Su uso concomitante asocia una mayor probabilidad de miopatía y rabiomiólisis, por lo cual esta asociación no es recomendada.²¹

Los fibratos no han demostrado reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica entre los pacientes tratados con estatinas, aunque desempeñan un papel en la disminución del riesgo de pancreatitis asociada con hipertrigliceridemia grave y tal vez a la enfermedad del hígado graso no alcohólico. El uso de fibratos podría considerarse en pacientes con dislipemia aterogénica e hiperlipemia combinada, con niveles elevados de triglicéridos (≥ 200 mg/dL) y bajos de cHDL (< 40 mg/dL), donde podrían emplearse asociados a estatinas para el descenso de los triglicéridos.¹³

Ante la necesidad de combinación de estatinas con fibratos, fenofibrato, es el que cuenta con evidencia científica a su favor, pudiendo adjudicar su seguridad a que no interfiere en la metabolización de la estatina y raramente se han observado efectos adversos.^{11, 19, 21}

RESINAS SECUESTRADORAS DE ÁCIDOS BILIARES

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares logran descender aproximadamente un 10 a 20% los niveles plasmáticos de cLDL, con un

incremento de los triglicéridos y un efecto neutro sobre el cHDL. La colestiramina ha

mostrado beneficio en disminuir los eventos cardiovasculares en prevención primaria.²²

Clásicamente estos fármacos presentan grandes efectos adversos, sobre todo a nivel gastrointestinal. El colesevelam, una resina de segunda generación, presenta una mejor tolerancia, facilitando su uso.²³ La adición de colesevelam al tratamiento con estatinas demostró una reducción adicional en los niveles de cLDL.^{24, 25, 26}

Asociados a dosis bajas de estatinas se obtiene un descenso del cLDL comparable al tratamiento con altas dosis.²⁷

No hay evidencia suficiente que demuestre que la asociación de este fármaco con

estatinas disminuye el riesgo cardiovascular y la mortalidad.²³

Se ha demostrado que el colesevelam disminuye la glucemia y la hemoglobina glicosilada.^{13, 23}

Su uso está contraindicado en pacientes con hipertrigliceridemia mayor de 500 mg/dl.²³

Se puede considerar utilizar una resina secuestradora de ácidos biliares con las dosis máximas toleradas de estatinas, combinado o no con ezetimibe, si no se alcanza el nivel plasmático de cLDL deseado en pacientes de alto riesgo.

NIACINA

La niacina, o ácido nicotínico, ha demostrado ser eficaz en incrementar los niveles de cHDL (hasta 25%), reducir cLDL (15-18%) y TG (20-40%), a una dosis de 2gr/día. Además, determina un descenso de Lp(a) de hasta 30%. Sin embargo, la evidencia científica no ha logrado demostrar beneficio con el uso de niacina en la disminución del riesgo residual en pacientes con enfermedad cardiovascular.²⁸

La adición de niacina al tratamiento convencional con estatinas, si bien mejoró los niveles de cHDL y triglicéridos, no

disminuyó los eventos cardiovasculares y evidenció un aumento de los efectos adversos.^{28, 29} Su uso se limita al tratamiento de segunda línea en las hipertrigliceridemias.¹³

No se recomienda en monoterapia o combinado con estatinas. No se recomienda en pacientes que han alcanzado las metas bajo tratamiento con estatinas.

No es claro el beneficio de este fármaco en pacientes que no alcanzan las metas o presentan niveles altos de cHDL y triglicéridos.

OMEGA 3 / EPA

Reduce los niveles de triglicéridos entre 25 a 45%. En pacientes con hipertrigliceridemia severa se indican habitualmente asociados a fibratos.

Los resultados observados en los estudios con la formulación EPA a baja dosis asociado a DHA son contradictorios, no existiendo al día de hoy evidencia sólida que respalde su uso para la reducción del riesgo cardiovascular.^{30, 31, 32,}

El EPA purificado se estudió en pacientes con alto riesgo cardiovascular bajo tratamiento con estatinas, evidenciando una reducción

significativa de los eventos coronarios y mortalidad cardiovascular.³³ El estudio REDUCE IT, ensayo clínico aleatorizado, evaluó el impacto de alta dosis altas de EPA (4 g/día) en paciente bajo tratamiento con estatinas y cLDL menor de 100 mg/dl, evidenciando una reducción de los eventos cardiovasculares (IAM y ACV) y mortalidad cardiovascular. El estudio no mostró una reducción en la mortalidad de cualquier causa y se evidencio un aumento del riesgo de presentar episodios de fibrilación

auricular.³⁴ La evidencia actual apoya el uso de EPA (dosis 4 gr/día) a estatinas en pacientes con alto riesgo cardiovascular, que

presentan TG mayor a 135 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas, para disminuir el riesgo residual cardiovascular.^{35, 36, 37}

Resumen de evidencia y recomendaciones	
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	Se recomienda el uso de estatinas como principal fármaco para alcanzar los objetivos de cLDL y disminuir el riesgo cardiovascular
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	La combinación estatinas con ezetimibe se recomienda en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida cuando la monoterapia con estatinas a dosis máximas toleradas no logra el descenso de cLDL objetivo.
Recomendación débil Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕⊖	Se debe considerar la utilización de ezetimibe para la reducción del cLDL en pacientes con intolerancia o contraindicación para el uso de estatinas
Recomendación débil Calidad de evidencia baja ⊕⊕⊖⊖	Se puede considerar utilizar resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicaciones para el uso de otras terapias.
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	Se recomienda no asociar fibratos con estatinas para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos
GEG	En pacientes con altos valores de triglicéridos (≥ 200 mg/dl) y bajos niveles de cHDL (< 40 mg/dl) se puede considera el uso de fenofibrato asociado a estatinas

6C. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA CON HIPERTRIGLICERIDEMIA, ¿CUÁNDO SE DEBE INICIAR EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES?

Las clasificaciones en referencia a los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) varían en función de las distintas sociedades, se acepta como valores normales menos de 150 mg/dl, pero difieren en los niveles de gravedad. Se define como niveles plasmáticos óptimos a valores menores a 100 mg/dl, límite alto entre 100 y 149 mg/dl, elevación leve-moderada de 150 a 499 mg/dl, y elevación severa a mayores o iguales a 500 mg/dl y extrema a mayores de 880 mg/dl.³⁸

El papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos se encuentra bajo continua investigación. La principal complicación de las altas concentraciones de TG es la pancreatitis. Por otro lado, la evidencia epidemiológica y genética generada en las últimas décadas respalda el concepto de que los niveles elevados de TG, lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes en plasma se relacionan con un mayor riesgo de eventos vasculares como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, y mortalidad por todas las causas.³⁸

Se evidenció que los niveles elevados de TG en plasma están relacionados con aterosclerosis subclínica e inflamación vascular independientemente del cLDL en sujetos sanos, y con el riesgo cardiovascular residual en los pacientes tratados con estatinas, especialmente con diabetes mellitus.³⁹

La mayoría de los casos de HTG son consecuencia de hábitos de vida no saludables asociados a obesidad centro abdominal y resistencia a la insulina. Antes de realizar cualquier intervención se debe analizar las posibles causas secundarias de HTG y evaluar el riesgo cardiovascular del paciente.

Un pilar fundamental en el control de los niveles de triglicéridos son los cambios en el estilo de vida. Limitando azúcares simples, grasas saturadas y alcohol, y realizando actividad física, se puede llegar a descender

hasta un 50 % el valor de TG.^{14,15} La pérdida de peso es la medida que mayor impacto tiene sobre los triglicéridos.^{11,21}

Cuando la HTG es severa, además de descartar y tratar causas secundarias, se debe comenzar de forma inmediata con hipolipemiantes, dado que el riesgo de pancreatitis condiciona el tratamiento inicial. Se consideran de primera línea a los fibratos y/o ácidos grasos omega 3.³⁵

Los fibratos son reductores de los TG, disminuyendo entre un 20 a 35%, asociando un aumento del cHDL hasta un 18%.^{13, 21} Están indicados como fármacos de primera línea en pacientes con HTG severas (TG \geq 500 mg/dL) o con riesgo de pancreatitis. Se pueden considerar asociados a estatinas en hiperlipemia combinadas con TG entre 200 a 499 mg/dL.¹³ Están contraindicados en hepatopatías y deben utilizarse con cuidado en pacientes con ERC y en pacientes bajo tratamiento con warfarina. Se prefiere el uso de fenofibrato dado su mejor perfil de seguridad y menos interacciones que el gemfibrozil.

Los ácidos grasos omega 3 combinando EPA + DHA (A Omega3) disminuyen los TG entre un 25 a 45%, asocian un aumento del 3% del cHDL y de 5-10% del cLDL. En pacientes con hipertrigliceridemia severa no han demostrado disminuir el riesgo de pancreatitis.^{11,12,41,42,43,44} Sus eventos adversos más frecuentes son artralgias, dispepsia, y halitosis. Pueden ser considerados para el tratamiento de HTG severas (> 500 mg/dl) con riesgo de pancreatitis, asociados a fibratos, especialmente si la respuesta a éstos no es suficiente.^{13, 21}

El EPA purificado ha demostrado en el estudio REDUCE -IT disminuir significativamente los niveles de triglicéridos y Apo B, evidenciando una reducción de los eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular, en paciente bajo tratamiento con estatinas y cLDL menor de 100 mg/dl.³⁴

EPA puede ser considerado para el tratamiento de HTG severas (> 500 mg/dl) asociados a fibratos, y es una alternativa terapéutica para la disminución del riesgo residual en pacientes de alto riesgo cardiovascular con TG 135 – 499 mg/dl en combinación con estatinas.^{35, 40}

Las estatinas en pacientes con HTG pueden llegar a reducir los TG entre un 10 a 30%. Dado que son fármacos que reducen el cLDL y los eventos cardiovasculares son considerados como primera opción en hiperlipemia combinada o en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. En pacientes con hipertrigliceridemia severas y riesgo cardiovascular elevado se deben asociar a fibratos y/u omega 3, no son recomendadas

para el tratamiento de HTG severas en monoterapia.^{11, 21}

El ácido nicotínico presenta su efecto hipolipemiante al reducir los triglicéridos y cLDL, y aumentar el cHDL. A dosis de 500 a 2000 mg/día reduce los TG hasta un 30% y aumenta cHDL 10 al 40%. Se asocia a varios efectos secundarios como hiperuricemia, hiperglicemia, hepatotoxicidad. El más frecuente se produce a nivel cutáneo dado por enrojecimiento secundario a vasodilatación.^{11, 21} Se puede considerar su uso como tratamiento de segunda línea en hipertrigliceridemia > 500 mg/dl, asociados a fibratos y omega 3 o solos en caso de intolerancia a éstos.¹³

Resumen de evidencia y recomendaciones	
Recomendación débil Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕⊖	Se recomienda el tratamiento con fibratos en pacientes con niveles de triglicéridos muy alto (> 500 mg/dl).
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	La asociación con suplementos de Omega 3 puede considerarse en el tratamiento de hipertrigliceridemia severas (>500 mg/dl) a pesar del uso de fibratos.
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	No se recomienda el tratamiento con suplementos de omega 3 (EPA +DHA) para la reducción del riesgo cardiovascular

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Hayward R, Krumholz H. Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets. An open letter to the adult treatment panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5; 2-5.
- 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; 344: 1383-1389.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who

have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149–1158.

4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study. *JAMA* 1998; 279 (20):1615-22.

5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(20): 1301-7.

6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670-81.

7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JP et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.

8. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 jun 28; 326(7404):1423.

9. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2021-31.

10. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.

11. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH et al. Evaluation and treatment of

hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep; 97(9):2969-89.

12. Pazzucconi F, Dorigotti F, Gianfranceschi G, Campagnoli G, Sirtori M, Franceschini G, et al. Therapy with HMG CoA reductase inhibitors: characteristics of the long term permanence of hypocholesterolemic activity. *Atherosclerosis*. 1995; 117:189-98.

13. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87.

14. Dujovne CA, Ettinger MP, McNear JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:109-21097.

15. Knopp RH, Dujovne CA, LeBeaut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri E. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*. 2013; 57:363-368.

16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.

17. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:2181-2192.

18. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-61.

19. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects

of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74.

20. Das Pradhan, A., Glynn, R. J., Fruchart, J. C., MacFadyen, J. G., Zaharris, E. S., Everett, B. M., ... & Ridker, P. M. (2022). Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 387(21), 1923-1934.

21. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006; 6:52D-61D.

22. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984 Jan 20; 251(3):351-64.

23. Jones MR, Nwose OM. Role of colessevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013; 13:315-23.

24. Bays HE, Davidson M, Jones MR, Abby SL. Effects of colessevelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8): 1198-205.

25. Davidson MH, Toth P, Weiss S, Jones MR, Abby SL. Low-dose combination therapy with colessevelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases low-density lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Cardiol.* 2001; 24: 467-474.

26. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colessevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med.* 2001; 110: 352-360.

27. Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, Davidson D, Donovan JM, Burke SK. Coadministration of colessevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis.* 2001; 158:407-416.

28. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive

statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67.

29. Landray MJ, Haynes R, Hopewell, JC, Parish S, Aung T, Tomson J et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203-12.

30. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, et al. N-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* 2013; 368(19):1800-8.

31. Rizos E, Ntzani E, Kostapanos MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid. *JAMA.* 2013; 308:1024-33.

32. Toth, P. P., Chapman, M. J., Parhofer, K. G., & Nelson, J. R. (2022). Differentiating EPA from EPA/DHA in cardiovascular risk reduction. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, 17, 100148.

33. Saito, Y., Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Ishikawa, Y., ... & JELIS Investigators. (2008). Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*, 200(1), 135-140.

34. Selvaraj, S., Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., ... & REDUCE-IT Investigators. (2022). Impact of Icosapent Ethyl on Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Heart Failure in REDUCE-IT. *Journal of the American Heart Association*, 11(7), e024999.

35. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... & Wiklund, O. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*, 41(1), 111-188.

36. Hu, Y., Hu, F. B., & Manson, J. E. (2019). Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *Journal of the American Heart Association*, 8(19), e013543.

37. Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., ... & Ballantyne, C. M. (2019). Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 11-22.
38. Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C. A., Averna, M., ... & Catapano, A. L. (2021). Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*, 42(47), 4791-4806.
39. Raposeiras-Roubin S, Rossello´ X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V, Bueno H, Sanz J, Martínez de Vega V, Abu-Assi E, Iniguez A, Fernández-Ortiz A, Ibáñez B, Fuster V. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:3031–3041
40. Virani, S. S., Morris, P. B., Agarwala, A., Ballantyne, C. M., Birtcher, K. K., Kris Etherton, P. M., ... & Stone, N. J. (2021). 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(9), 960-993.
41. Harris WS. N-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65 Suppl:S1645-54.
42. Balk EM, Lichtenstein AH. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Summary of the 2016 Agency of Healthcare Research and Quality Evidence Review. *Nutrients*. 2017; 9(8): 865.
43. Nicholls, S. J., Lincoff, A. M., Garcia, M., Bash, D., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., ... & Nissen, S. E. (2020). Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *Jama*, 324(22), 2268-2280
44. Aung, T., Halsey, J., Kromhout, D., Gerstein, H. C., Marchioli, R., Tavazzi, L., ... & Clarke, R. (2018). Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA cardiology*, 3(3), 225-233).

7. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA CON DISLIPEMIA, ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES NUTRICIONALES?

La alimentación forma parte de los cambios en el estilo de vida necesarios para el manejo de las dislipemias. Se recomienda que el abordaje nutricional y el seguimiento sean realizados por parte de un profesional en nutrición.

Una de las principales medidas a considerar es mantener o alcanzar un estado nutricional adecuado (IMC entre 18.5 y menor a 25kg/m² en adultos¹ y entre 22 y menor a 27kg/m² en adultos mayores²) y una circunferencia de cintura menor a 94 cm y 90 cm para hombres y mujeres respectivamente.³

En adultos con sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m² y < a 30 kg/m²) u obesidad (IMC \geq 30 kg/m²), existe una relación directa entre el peso perdido asociado a cambios en el estilo de vida y la mejora en el perfil lipídico.⁴

Aún sin alcanzar un peso dentro de estos rangos, un descenso de 3 a 5% del peso sostenido en el tiempo, brinda beneficios metabólicos, pudiéndose apreciar dicho impacto en el valor de los triglicéridos. Con descensos superiores, de 5 a 10% sostenidos en el tiempo, se aprecian mayores beneficios, entre ellos mejoras en el cLDL y en el cHDL, y fundamentalmente en los TG.⁵

El manejo de las grasas de la dieta ha mostrado tener efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico.

Una dieta baja en ácidos grasos saturados (menos del 7% del valor calórico total, VCT) disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente cuando son sustituidos por ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega 3 y 6, o por ácidos grasos

monoinsaturados (AGMI). Sin embargo, la suplementación con ácidos grasos omega 3 no ha mostrado beneficios sobre el riesgo cardiovascular,⁶ aunque sí ha mostrado tener impacto sobre los triglicéridos (TG), a dosis elevadas (entre 2 a 4g/día).^{7,8}

En los últimos años han surgido estudios sobre el efecto que tienen ciertos patrones alimentarios en el perfil lipídico y en el RCV, mostrando el beneficio de la acción sinérgica de los diferentes nutrientes cuando forman parte de alimentos o de grupos de alimentos, más que su beneficio en forma aislada.

Varios estudios han mostrado que el patrón de dieta mediterránea tiene efectos cardioprotectores mejorando, entre otros factores de riesgo, el perfil lipídico y la presión arterial. Este patrón alimentario también mostró disminución en la mortalidad por patologías cardiovasculares y por todas las causas.^{9,10}

Efectos similares fueron observados con otros patrones dietéticos que toman elementos de la dieta mediterránea como la dieta Portfolio¹¹, la dieta DASH¹², o dietas con incrementos de frutas y verduras¹³, frutos secos^{14,15} o fibra¹⁶

A continuación, se presentan las recomendaciones nutricionales para el manejo de las dislipemias. Las mismas deben contemplar además las recomendaciones de una alimentación saludable y considerar ajustes de acuerdo a las comorbilidades presentes en cada paciente.

Resumen de evidencia y recomendaciones

<p>Recomendación débil Calidad de evidencia moderada</p> <p>⊕⊕⊕⊖</p>	<p>Moderar el consumo energético de manera de alcanzar y mantener un peso saludable.</p>
<p>Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>	<p>Consumir un patrón de alimentación de tipo mediterránea ^a.</p>
<p>Recomendación débil Calidad de evidencia moderada</p> <p>⊕⊕⊕⊖</p>	<p>Evitar el consumo de ácidos grasos trans (AGT)^b y disminuir el de ácidos grasos saturados (AGS)^c.</p>
<p>Recomendación débil Calidad de evidencia moderada</p> <p>⊕⊕⊕⊖</p>	<p>Reemplazar AGS por AGPI, enfatizando la mezcla de ácidos grasos omega 3 y omega 6^d.</p>
<p>Recomendación débil Calidad de evidencia baja</p> <p>⊕⊕⊖⊖</p>	<p>Si los AGS se reemplazan por AGMI, elegir entre alimentos con alto contenido en el mismo ^e.</p> <p>Si los AGS se reemplazan por carbohidratos (CHO), preferir los CHO complejos^f.</p>
<p>Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>	<p>No suplementar con ácidos grasos omega 3 para disminuir el riesgo cardiovascular.</p> <p>Se puede utilizar para descender valores elevados de TG (dosis entre 2 a 4g/día).</p>
<p>Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>	<p>Complementar el patrón de alimentación con el uso de fitoesteroles/ estanoles (2g/día) con las comidas principales, contribuye al descenso del cLDL^g.</p>
<p>Recomendación del GEG</p>	<p>En casos de HTG excluir el uso de azúcares refinados ^h. También se deben excluir las bebidas alcohólicas.</p>

a. Un patrón de dieta tipo mediterránea implica: aumentar el consumo de vegetales y frutas, cereales integrales (arroz, harina de trigo, etc.), cereales de grano entero (avena, quinoa, amaranto, trigo sarraceno, etc.), leguminosas (porotos, lentejas, garbanzos, etc.). Incluir pescados ricos en ácidos grasos omega 3, frescos, congelados o en conservas, tales como: palometa, salmón, lisa, anchoa, anchoita, trucha, arenque, caballa, atún, jurel o sardinas.

Sustituir lácteos grasos por descremados, prefiriendo los fermentados como el yogur descremado.

Utilizar aceites en crudo (preferentemente de oliva extra virgen). En caso de optar por otros aceites elegir entre: girasol alto oleico, arroz, canola, soja.

Incorporar frutos secos (nueces, almendras, avellanas, castañas)

b. Los AGT surgen de la hidrogenación parcial de las grasas insaturadas. Se encuentran en alimentos de origen industrial y preparaciones elaboradas con estas grasas como algunas margarinas, panificados, galletería, masas preelaboradas de empanadas y tartas, bizcochería, símiles chocolate, productos congelados tipo nuggets, croquetas, empanadas, papas fritas, noisettes, etc.

c. Los AGS se encuentran sobre todo en productos de origen animal: grasas lácteas y de carnes (vacuna, cerdo, cordero, piel de pollo), productos elaborados con estas grasas (manteca, crema doble, fiambres, embutidos). Algunos aceites vegetales como el de coco y palma contienen una elevada proporción de grasas saturadas.

Se sugiere que en caso de consumir carne vacuna se seleccionen pulpas magras, sin grasa visible (cuadril, nalga, peceto).

d. Los ácidos grasos omega 3 pueden ser de origen animal o vegetal. Los primeros se encuentran en productos del mar (pescados, frutos del mar) y los segundos en semillas como el lino, la chía, en nueces y aceites vegetales como el de soja y canola. Estos

últimos también presentan un importante contenido en omega 6.

e. Alimentos con alto contenido en AGMI: aceite de oliva, canola y girasol alto oleico, palta, almendras y avellanas.

f. Alimentos con CHO complejos: verduras, frutas, cereales integrales, leguminosas.

g. Los fitoesteroles/estanoles son compuestos de origen vegetal, presentes naturalmente en alimentos vegetales (porotos de soja, semillas de sésamo y girasol, aceites) y comercialmente en yogures como suplemento (1 a 1,6 g/poción según yogurt).

h. Fuentes de azúcares refinados: azúcar y productos que la contengan, jarabe de maíz alta fructosa presente en la mayoría de los refrescos no dietéticos y otros productos industrializados. Miel.

La adherencia es uno de los principales determinantes para lograr los beneficios del cambio de hábitos en la alimentación. Es importante detectar posibles barreras que puedan estar impidiendo esta adherencia, tales como el alto costo de los alimentos, intolerancias, alergias, efectos gastrointestinales, incluso barreras culinarias o culturales.

El patrón de alimentación más adecuado será aquel que, siguiendo las pautas antes mencionadas, mejor se adapte a los valores y preferencias de quien lo adopte y que permita su adherencia a largo plazo.

No se recomienda inducir el consumo de alcohol en pacientes que no lo consumen. Contraindicarlo en casos de hipertrigliceridemia, ya que su consumo impacta elevando los niveles de triglicéridos.

*^{13,14,15}

* En aquellos que ya consumen alcohol y no tienen contraindicaciones, restringirlo a un consumo de bajo riesgo (una medida al día o menos para las mujeres adultas y dos medidas al día o menos para los hombres adultos). Una medida equivale a 330ml de cerveza, 120 ml de vino o 25ml de destilados.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva 9 de junio 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Camina-Martín MA et al. Valoración del estado nutricional en Geriátría: declaración de consenso del Grupo de Nutrición de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*.2016;51(1):52–57.
3. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diab Res Clin Pract* 2011;93:243-247.
4. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Extraído de <http://circ.ahajournals.org>
5. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Supplemental Appendix S4.
6. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann InternMed*. 2014; 160(6):398-406.
7. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Int JCardiol*.2009; 136(1):4-16.
8. Bosch J, Gerstein HC, et al. ORIGIN Trial Investigators, N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):309-318.
9. Widmer RJ, Flammer AJ, MD, Lerman LO, Lerman M. "The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease".
10. Kastorini C, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its componentes: a meta-analysis of 50 studies and 534.906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(11): 1299-313.
11. Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 306:831-9.
12. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the healthy eating index, the alternate healthy eating index, the dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* 2015; 115:780-800.
13. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349:g4490.
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardio-vascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-90.
15. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*2014; 100:278-88.
16. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*2013 Dec 19;347:f6879
17. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011; 342: d636.
18. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of

interventional studies. BMJ 2011;
342: d636

8. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA CON DISLIPEMIA, ¿QUÉ OTROS FACTORES SE DEBEN CONSIDERAR EN RELACIÓN AL ESTILO DE VIDA?

Las intervenciones en el estilo de vida (actividad física, alimentación saludable, evitar consumo de tabaco, evitar sobrepeso/obesidad, manejo del estrés, horas de sueño entre otras, son la piedra

angular en la prevención de las enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares.

Con relación a la alimentación saludable referirse a la pregunta número 7.

ACTIVIDAD FÍSICA

Varios estudios han demostrado que realizar actividad física (AF) regularmente tiene beneficio en la prevención de las ECV^{1,2}. También se observó beneficio en el control de la HTA, la hipertrigliceridemia, en el riesgo de diabetes y mejora de los niveles de cHDL³.

Las recomendaciones generales para la población adulta sana (OMS) indican acumular al menos 150 minutos semanales de actividad física aeróbica de moderada a intensa (ver tabla 11). Es beneficioso complementar con actividades de fortalecimiento y resistencia muscular al menos 2 veces por semana. A mayor cantidad de actividad física mayores serán los beneficios.⁴ La AF de moderada a intensa genera mejoras en varios aspectos del capital humano: físico, emocional, intelectual, financiero, individual y social.⁵ A su vez, cada vez se demuestra más relación entre la reducción del comportamiento sedentario y la salud, que potencia las ventajas de ser activo. Reducir y/o fraccionar el

comportamiento sedentario puede realizarse con actividades leves de la vida cotidiana, no necesariamente con AF moderada a intensa.

Se ha observado que las personas que tienen menos comportamiento sedentario disminuyen niveles glucemia, insulinemia, y tienen menor prevalencia de DM2, HTA y eventos CV. La mortalidad disminuye en las personas que son activas no sedentarias, mucho más que el efecto de ambos factores protectores en forma aislada. Cuando se presentan personas inactivas y muy sedentaria aumenta la mortalidad.⁶ Los beneficios de ser activo y menos sedentario se observan en todos los niveles de prevención (ACSM, 2018).

El beneficio no sólo radica en disminuir una gran cantidad de factores de riesgo o enfermedades, sino que también mejora la calidad de vida, aspectos cognitivos, la salud mental, la salud ósea, la fuerza muscular, la capacidad cardio-respiratoria.⁷

EXAMEN PREPARTICIPATIVO:

En personas asintomáticas, no se requieren exámenes especiales para comenzar un programa de leve a moderada intensidad. Sin embargo, se debe considerar la presencia de otros factores de riesgo o ECV subclínica.⁸ Para estos casos se debe considerar el ajuste de los protocolos de los test de evaluación.

Además de las indicaciones para combatir y tratar la dislipemia se debe considerar otras alteraciones o factores de riesgo que tengan las personas, y acondicionar la prescripción a su estado de salud.⁹ Referir a otros especialistas en caso de ser necesario para ajustar la prescripción de la AF al resto del tratamiento.

PRESCRIPCIÓN DEL EJERCICIO Y AF:

La prescripción de la actividad física debe realizarse como si fuera un fármaco más definiendo el "FITT": frecuencia, intensidad,

tipo de ejercicio y tiempo (duración). (Tabla 10)

Tabla 10. Prescripción de actividad física "FITT".

Frecuencia	Cantidad de veces por día o por semana
Intensidad	Carga de trabajo
Tipo	Ejercicio aeróbico, fuerza resistencia, fuerza máxima, flexibilidad
Tiempo	Duración del ejercicio

La intensidad de la actividad física puede valorarse mediante el porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima (FC máx), el cual no debería ser superada, la misma se estima mediante la fórmula de Karvonen ($FC\ máx = 220 - \text{edad en años}$).

En aquellos pacientes que reciben tratamiento con betabloqueantes o que tienen una neuropatía autonómica la frecuencia cardíaca no es un parámetro fiel.¹⁰

Un método práctico para valorar la intensidad es el Test del Habla (Talk Test). Una actividad moderada es aquella que permite hablar, pero no cantar mientras se realiza la actividad física.

Tabla 11. Clasificación de intensidad del ejercicio dinámico.

Intensidad	% FC Máx	“Talk” Test
Leve	<59%	Habla y canta
Moderada	60-79%	Habla y no canta
Intensa	80-89%	No canta y no habla
Muy intensa	>90%	No canta y no habla

Una evaluación ergométrica permite valorar la respuesta cardiovascular frente al ejercicio y establecer los rangos de seguridad para la intensidad de ejercicio de un programa. Es

un estudio a considerar en pacientes con riesgo cardiovascular alto, o en pacientes con riesgo moderado que inicien actividades moderadas e intensas.¹¹

Tabla 12. Riesgo cardiovascular y necesidad de ergometría para iniciar actividad física

Riesgo	Intensidad de AF		
	Leve	Moderada	Intensa
Bajo	NO	NO	NO
Medio	NO	NO	SI
Alto	NO	SI	SI
Muy alto	NO	SI	SI

Requiere ergometría

Los pacientes que toman estatinas no necesitan suprimir la actividad física. La actividad física vigorosa puede aumentar el riesgo de lesión muscular, por lo tanto, un programa de entrenamiento graduado para la adaptación metabólica puede mitigar este riesgo.¹²

Algunos estudios sugieren que el esfuerzo físico aumenta el riesgo de elevaciones de CK en pacientes que toman estatinas, pero el mecanismo para esto es incierto ya que no se ha encontrado asociación consistente entre los ensayos.¹³

El entrenamiento físico graduado, que induce la biogénesis mitocondrial y la regulación positiva de los mecanismos de defensa antioxidantes, parece proteger las fibras del músculo esquelético de los efectos pro oxidantes de las estatinas. Los efectos de las estatinas en los músculos pueden ser modificados por la capacidad oxidativa del tejido muscular en particular.

“FITT” en personas con dislipemia:

La prescripción de la AF para los individuos con dislipemia, pero sin comorbilidades es similar que para la población general.

El tratamiento de la dislipemia se basa en cambios en el estilo de vida, incluso en personas con tratamiento farmacológico. El ejercicio físico mejora la dislipemia si bien la magnitud del efecto es pequeña. La AF aeróbica es la que ha demostrado en forma más consistente su efecto, si bien los ejercicios de fuerza también tendrían su efecto en disminuir el LDL y TG. Los efectos en HDL son menores.

Ejemplos de actividades aeróbicas (cuando aumenta la frecuencia cardíaca y respiratoria) son: la caminata, el trote de suave a moderado, bicicleta móvil o estática, banda caminadora o elíptica, el baile, los aeróbicos y la natación.

En personas con dislipemia debemos considerar en la prescripción el descenso y mantenimiento de peso. Por ello los ejercicios de mayor consumo de energía son importantes, incorporando minutos de actividad en forma progresiva hasta llegar a

por lo menos 300 minutos de AF moderada a intensa por semana.

El ejercicio se puede realizar de forma continua o intermitente.

Se recomienda evitar el sedentarismo disminuyendo el tiempo sentado, agregando recreos activos (5 minutos por cada una hora sentado) como por ejemplo levantarse y caminar o subir y bajar escaleras.^{14, 15, 16} Para disminuir el sedentarismo no se requiere AF de gran esfuerzo, sino actividades leves a moderadas.

Los ejercicios de flexibilidad contribuyen a la salud y funcionamiento osteoarticular global, si bien no tienen un impacto en la salud cardio-metabólica.

Para una adaptación y adherencia a la propuesta, se debe tener en cuenta el nivel habitual de actividad física, los gustos y las preferencias del paciente, así como las barreras logísticas y económicas del individuo.

Se debe informar sobre los beneficios y riesgos si se discontinúa la AF, así como los signos y síntomas ante los cuales debe consultar al médico, especialmente los que traducen alteraciones cardio-metabólicas. Puede aparecer dolor (mialgias) y debilidad muscular debido a la medicación.

Se recomienda iniciar la actividad física de manera progresiva, según el nivel de tolerancia y ajustar según la evolución y respuesta individual al programa de AF.

Recomendaciones FITT para personas con dislipemia			
FITT	Aeróbico	Resistencia (fuerza)	Flexibilidad
Frecuencia	≥5 días por semana para maximizar el gasto calórico	2-3 días por semana	≥2-3 días por semana

Intensidad	40%-75% VO2R o FCR	Moderada (50%-69%) a vigorosa (70%-85% de 1-RM) para mejorar la fuerza; <50% de 1-RM para mejorar la resistencia muscular	Estirar hasta el punto de sentir tensión o una leve molestia
Tiempo	30-60 min · por día Para promover o mantener la pérdida de peso, se recomienda 50- 60 min · por día o más de ejercicio diario.	2-4 series, 8-12 repeticiones para fuerza; ≤2 series, 12-20 repeticiones para resistencia muscular	Mantener estiramiento estático por 10-30s, 2-4 repeticiones de cada ejercicio
Tipo	Actividades rítmicas, prolongadas que incorporan grandes grupos musculares. Ej. caminar, bicicleta, nadar	Aparatos de resistencia, pesas libres y/o peso corporal	Estiramiento estático, dinámico o de FNP
1-RM, una repetición máxima; FCR Frecuencia Cardíaca de Reserva; FNP Facilitación Neuromuscular Propioceptiva; VO2R Consumo de oxígeno de Reserva; d-día; s-semana			

Adaptado de ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 2011 (P.278)

FACTORES SICOLÓGICOS

El estudio INTERHEART confirmó la importancia del estrés como factor de riesgo CV.¹⁷

Luego de un infarto de miocardio los pacientes con depresión tienen peor

pronóstico, pero es incierto que el tratamiento farmacológico reduzca el riesgo.

El equipo de salud puede utilizar diferentes técnicas para el manejo del estrés y así optimizar la calidad de vida en esta población.

CESACIÓN TABÁQUICA

La cesación tabáquica es probablemente el factor comportamental más importante para prevenir las ECV. El tabaquismo tiene efectos adversos a nivel lipídico existiendo una asociación directa entre el número de cigarrillos fumados por día y el riesgo CV. Es importante destacar que todas las formas de consumo de tabaco, y todas las intensidades de consumo, conllevan riesgo y se deben tratar.

De acuerdo a la Guía Nacional para el Abordaje del Tabaquismo¹⁸ en todos los pacientes se debe aplicar el siguiente ABC:

A. **A**veriguar y registrar en la historia clínica el vínculo con el tabaco (fumador, exfumador o no fumador), recordando preguntar y registrar la condición de fumador pasivo en quienes están expuestos al humo de segunda mano o humo de tabaco ajeno.

B. **B**rinkar un consejo Breve de cesación. Esta es la primera y más importante intervención a nivel poblacional. Consiste en recomendar firmemente, en forma sencilla y clara, la cesación del consumo. El consejo tiene mayor efecto cuando se adapta a la situación clínica del paciente. Por ejemplo: “Es muy importante para disminuir su riesgo vascular, que Ud. deje de fumar”. Esta intervención, que ha demostrado ser efectiva, se puede realizar en 30 segundos.

C. **C**esación. Dar apoyo para la Cesación. Una vez aconsejado el cese, se debe ofrecer ayuda para lograrlo. Todo profesional puede brindar una ayuda básica o, de ser necesario,

derivar a una unidad de tratamiento del tabaquismo.

La efectividad de la intervención es directamente proporcional a su intensidad. Dicha intensidad se mide en el tiempo destinado durante la consulta. Las intervenciones mínimas de menos de 3 minutos han demostrado duplicar la probabilidad de cesación con respecto a la no intervención. El profesional puede tener un material impreso de estrategias que ayudan a tomar el control del consumo, para luego intentar la cesación. Es importante transmitir que el objetivo debe ser la cesación completa. La farmacoterapia específica está asociada con el aumento de la probabilidad de lograr la abstinencia tabáquica. Los medicamentos considerados de primera línea son: terapias de remplazo nicotínico, bupropión y vareniclina. Es imprescindible dar seguimiento a la intervención realizada o a la derivación.

Se recomienda ver los videos del MSP – ABC para ayudar al paciente fumador:

1. **ABC:**
https://www.youtube.com/watch?v=8N_ZID_S0Fw
2. **Apoyo para la cesación:**
<https://www.youtube.com/watch?v=z48NvDUYXyk>
3. **Algoritmo:**
<https://www.youtube.com/watch?v=zZGFXW-gwao>

HORAS DE SUEÑO

Existe evidencia de asociación de 6 a 9 horas de sueño nocturno con una reducción de los factores de riesgo cardio metabólicos, mientras que la privación de sueño agrava la

insulino resistencia, la HTA, la hiperglicemia y la dislipemia y aumenta las citoquinas inflamatorias.¹

Resumen de evidencia y recomendaciones	
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	Todos los adultos que fuman deben recibir consejo para dejar de fumar.
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	Se debe acumular en la semana un mínimo de 150 minutos de actividad física aeróbica moderada a vigorosa, en sesiones no menores a 10 minutos.
Recomendación GEG	Se recomiendan entre 6 a 9 horas de sueño nocturno.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Leitzmann MF, Park Y, Blair A, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med.* 2007; 167(22):2453-2460.
- Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ.* 2006; 174(6):801-809.
- Kodama S, Tanaka S, Saito K, 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.
- Remblay MS, Warburton DE, Janssen I, et al. New canadian physical activity guidelines. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(1):36-46; 47-58.
- DESIGNED TO MOVE: A Physical Activity Action Agenda. European Physical Education Association
- Van der Ploeg HP¹, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman A. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med.* 2012 Mar 26; 172(6):494-500. doi: 10.1001/archinternmed.2011.2174.
- Lee I, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair S, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet Physical Activity Series Working Group,* 2012.
- ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 10th Edition, American College of Sports Medicine, 2011.
- Van der Ploeg HP, MAppStats TC, Korda RJ, Banks E & Bauman AE. (2012) Sitting Time and All-Cause Mortality Risk in 222 497 Australian Adults. *Arch intern Med,* 172 (6), 494-500.
- American College of Sports Medicine: Position Stand. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. 2011.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. HYPERLINK "<https://www.uptodate.com/contents/statin-myopathy/abstract/14>" *J Clin Lipidol* 2014; 8:S58.
- Coen PM, Flynn MG, Markofski MM, et al. Adding exercise training to rosuvastatin treatment: influence on serum lipids and biomarkers of muscle and liver damage. Disponible <https://www.uptodate.com/contents/statin>

myopathy/abstract/107Metabolism 2009; 58:1030.

13. Bouitbir J, Charles AL, Echaniz Laguna A, et al. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J* 2012; 33:1397.

14. Hamilton MT, Healy GN, Dunstan DW, Zderic TW. & Owen N. (2008). Too Little Exercise and Too Much Sitting: Inactivity Physiology and the Need for New Recommendations on Sedentary Behavior. *Curr Cardiovasc Risk Rep*; 2 (4), 292–298.

15. Owen N, Healy GN, Matthews CE. & Dunstan DW. (2010). Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev*, 38,105–13.

16. Ministerio de Salud, Secretaría Nacional del Deporte. Guía de actividad física.[http://www.msp.gub.uy/noticia/moverse](http://www.msp.gub.uy/noticia/moverse%20guia%20de%20actividad%20f%C3%ADsica) guía de actividad física.

17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937-952.

18. MSP. Guía Nacional para el Abordaje del Tabaquismo. Uruguay. 2009.

19. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011; 32:1484- 1492.

9. ¿QUÉ OTROS FÁRMACOS SE ENCUENTRAN DISPONIBLES?

INHIBIDORES DE LA PCSK9

En las últimas décadas se han diseñado nuevas drogas con el fin de obtener un control más eficaz de las fracciones lipídicas y del RCV. Una de las familias de drogas que se destaca es la de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9). PCSK9 es una proteína producida predominantemente en el hígado que se asocia a la degradación de los receptores de LDL de los hepatocitos y al aumento de los niveles de cLDL.

Esta proteína se une al receptor de LDL (rLDL), principal vía para el clearance de LDL y otras lipoproteínas ricas en apoB a nivel hepático, determinando endocitosis del complejo LDL, rLDL y PCSK9. Cuando esto ocurre, se destruye todo el complejo en el lisosoma (incluyendo el rLDL), evitando el reciclaje del rLDL a la membrana del hepatocito. El bloqueo de la PCSK9 a nivel plasmático, determina que solo se endocite al hepatocito LDL y rLDL, se destruye solo la lipoproteína y el rLDL es reciclado íntegramente a la membrana hepatocítica. De esta forma mejora sustancialmente el clearance de LDL¹. Por lo tanto, a menor nivel de PCSK9, mayor número de rLDL y menor nivel de cLDL circulante.

Las terapias que reducen los niveles circulantes de PCSK9 han revolucionado el tratamiento de la hipercolesterolemia, disminuyendo significativamente los niveles de cLDL a niveles insospechados.²

El uso de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 ha demostrado una buena tolerancia tras la administración subcutánea cada 15 días, con una excelente eficacia, con

reducciones de cLDL de 60-70% comparado con el placebo, sin efectos significativos sobre el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos. En los sujetos previamente tratados con estatinas, producen una reducción adicional de 65% en cLDL.

Alirocumab y evolocumab, anticuerpos monoclonales aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en 2015, han demostrado una baja inmunogenicidad y sus principales efectos adversos se limitan a reacciones en el lugar de inyección y reacciones a la infusión.^{3,4,5}

Además de la eficacia en reducción de cLDL, ambas drogas han demostrado reducción de eventos cardiovasculares mayores estadísticamente significativas.^{6,7}

Sus indicaciones actuales se centran en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota u homocigota, y en aquellos de muy alto riesgo que no logran las metas en el cLDL propuestas a pesar de cambios en el estilo de vida, tratamiento máximo tolerado de estatinas en monoterapia o combinadas con ezetimibe, así como en aquellos que presentan intolerancia o contraindicación para el uso de estatinas.⁸

Su elevado impacto presupuestal aún dificulta la accesibilidad a estos fármacos.

La posible incorporación a los Programas de Cobertura Universal estará sujeta a las etapas establecidas en la reglamentación correspondiente (ordenanza 740/19).

INCLISIRAN

En la actualidad existen nuevas opciones terapéuticas para el descenso de cLDL. El Inclisiran es un fármaco inhibidor de síntesis

de ARN de administración subcutánea en dos dosis por año. Se ha demostrado que reduce el cLDL entre 50 a 55%. Estos resultados se

obtuvieron tanto combinados con estatinas y sin asociación de otros hipolipemiantes

ÁCIDO BEMPEDOICO

El ácido bempedoico actúa bloqueando la enzima adenosina trifosfato citrato liasa a nivel hepático inhibiendo la síntesis de colesterol, aumentando la expresión de receptores de LDL e incrementando el

aclaramiento de col-LDL. Es un profármaco de administración oral. Se ha demostrado su beneficio en el descenso de LDL asociado al ezetimibe en pacientes con intolerancia a las estatinas.⁹

aclaramiento de col-LDL. Es un profármaco de administración oral. Se ha demostrado su beneficio en el descenso de LDL asociado al ezetimibe en pacientes con intolerancia a las estatinas.^{10, 11, 12}

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Verbeek R, Stoekenbroek RM, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors: novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol* 2015; 763:38-47.
2. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, Smith WB, Lisbon E, Gutierrez M, Webb C, Wu R, Du Y, Kranz T, Gasparino E, Swergold GD. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2012; 366(12):1108.
3. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9. *Pathway Atherosclerosis*. 228 (2013), p.18 <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.044> Medlin
4. Ascaso J. Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in the treatment of hypercholesterolemia. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(6):255
5. Manniello M, Pisano M. Alirocumab (Praluent): First in the New Class of PCSK9 Inhibitors. *P T*. 2016 Jan; 41(1):28-53.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al for the FOURIER Steering Committee and Investigators*. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.
7. Schwartz GG, Steg EG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci H.D. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal of Medicine N Engl J Med* 2018; 379:2097-2107
8. Landmesser U, Chpman M, Stock J et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2017; 0:1-13.
9. Ray, K. K., Wright, R. S., Kallend, D., Koenig, W., Leiter, L. A., Raal, F. J., ... & Kastelein, J. J. (2020). Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *New England journal of medicine*, 382(16), 1507-1519.
10. Lemus, H. N., & Mendivil, C. O. (2015). Adenosine triphosphate citrate lyase: emerging target in the treatment of dyslipidemia. *Journal of clinical lipidology*, 9(3), 384-389.
11. Ballantyne, C. M., Banach, M., Mancini, G. J., Lepor, N. E., Hanselman, J. C., Zhao, X., & Leiter, L. A. (2018). Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo controlled study. *Atherosclerosis*, 277, 195-203.
12. Agarwala, A., & Goldberg, A. C. (2020). Bempedoic acid: a promising novel agent for LDL-C lowering. *Future cardiology*, 16(5), 361-371.

10. ¿CÓMO SE DEFINE LA INTOLERANCIA A LAS ESTATINAS Y CUÁL ES EL MANEJO PRÁCTICO RECOMENDADO ANTE SU PLANTEO?

Un primer obstáculo en el manejo de la intolerancia a las estatinas es la ausencia de una definición única. No cualquier síntoma que siga al inicio de una estatina constituirá una real intolerancia.

Mediante una detallada historia clínica, se debe intentar establecer si los síntomas que aqueja el paciente corresponden a un efecto adverso (EA) secundario a estatinas.

Una de las definiciones más utilizadas es la propuesta por la National Lipid Association (NLA), que la define como: "Incapacidad de tolerar al menos dos estatinas, una a la menor dosis y otra administrada en días alternos en cualquier dosis, ya sea debido a síntomas (reales o percibidos por el paciente) o a alteraciones en estudios de laboratorio, los cuales se relacionan temporalmente con el inicio del tratamiento y son reversibles con la suspensión y reproducibles ante su reinicio".¹

La Asociación Europea de Aterosclerosis y el Grupo de Consenso Canadiense² incluyen en

su definición los mismos conceptos, recomendando responder las siguientes preguntas:

- ¿Temporalmente existe relación con el inicio de las estatinas?
- ¿Son reversibles con su suspensión?
- ¿Se reproducen ante la reincorporación de las estatinas?
- ¿Han sido excluidas otras causas como responsable de los síntomas?

Entre otras causas responsables se incluyen: hipotiroidismo, interacciones farmacológicas, ejercicio físico, enfermedad muscular, déficit de vitamina D.

Los factores predisponentes para la aparición de efectos adversos (EAs) se pueden dividir en endógenos y exógenos. En la tabla 13 se enumeran los principales.

Tabla 13. Factores predisponentes para la aparición de Efectos Adversos (EAs) asociados a estatinas

Endógenos	Exógenos
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada (mayor de 80 años) • Sexo femenino • Etnia asiática • Bajo IMC • Antecedentes de dolores musculares, tendinosos, articulares • Antecedentes de CK alta de miopatía • AF de miopatía asociada a estatinas • Enfermedad Neuromuscular • Enfermedad renal severa 	<ul style="list-style-type: none"> • Altas dosis de estatinas • Alcoholismo • Consumo de cocaína, anfetaminas • Antisicóticos • Fibratos (particularmente Genfibrozilo) • Niacina • Amiodarona • Verapamil • Warfarina • Ciclosporina • Macrólidos

<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia hepática aguda/descompensada • Hipotiroidismo no tratado • DM • Polimorfismos genéticos (entre ellos Isoenzimas específicas de Citocromo P, variantes en gen SLCO1B1, polimorfismo C34353T en ABCB1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicóticos azólicos • Inhibidores de la proteasa • Ejercicio extremo/inusual
---	---

Una de las causas más frecuente de suspensión de estatinas son los síntomas musculares asociados a estatinas (SAMS), y como consecuencia de la falta de adherencia se produce un incremento en la morbimortalidad cardiovascular. Esta realidad justifica los esfuerzos que desde la práctica clínica se deben realizar para determinar si los síntomas son realmente causados por las estatinas o constituyen un efecto “nocebo”: creencia de que la medicación causará un efecto adverso. El objetivo es no quitar el beneficio de las estatinas en quién no justifique hacerlo.

Con este fin, las guías de la NLA 2014 ofrecen una herramienta de utilidad, que otorga un puntaje a los síntomas de acuerdo a su distribución, patrón temporal ante el inicio, suspensión y reinicio (Tabla 14).

Tabla 14. Mialgias por estatinas: Índice clínico de riesgo

Distribución		Discontinuación	
Dolor de cadera bilateral simétrico tipo calambre	3	Mejoría en menos de 2 semanas	2
Dolor simétrico de pantorrillas	2	Mejoría 2-4 semanas	1
Dolor simétrico proximal MMSS	2	No mejoría o más allá de 4 semanas	0
Dolores no específicos, asimétricos, intermitentes	1		
Patrón temporal- aparición de síntomas		Reinicio	
Menor de 4 semanas	3	Mismos síntomas antes de 4 semanas	3
4-12 semanas	2		
Más de 12 semanas	1	Mismos síntomas 4-12 semanas	1

La forma de presentación típica de SAMS compromete a grandes grupos musculares, como muslo, glúteos, gemelos, lumbares. Comienzan habitualmente a las 4 a 6 semanas

del tratamiento con estatinas o aumento de su dosis y mejoran a las 2 semanas de su interrupción. Al reinstalar el tratamiento con estatinas, los síntomas se reproducen característicamente a las 4 semanas.

Score clínico mialgia por estatinas	
Probable	9-11
Posible	7-8
Improbable	< 7

La forma de presentación oscila desde las mialgias (la más frecuente) a la rabdomiólisis (excepcional) como será descrito en la siguiente pregunta.

Existe una marcada discordancia al evaluar SAMS reportados en ECA³ 3-5% vs estudios observacionales, 10-29%⁴. Esto se debe a que, en los ECA, los pacientes con riesgo de EAs, son excluidos de los estudios.

MANEJO PRÁCTICO ANTE LA INTOLERANCIA A ESTATINAS

Si bien se sospecha intolerancia a estatinas en el 20-30% de los pacientes tratados, luego de aplicar los criterios diagnósticos especificados, se confirma en tan solo el 5-6%.

En todos los casos se debe, además de reforzar en el intercambio con el paciente el beneficio que se logra obtener con su indicación, intentar reiniciar con otra estatina, a menor dosis o en días alternos.

Confirmada la intolerancia, total o parcial, se debe definir qué tan alejado de las metas de

cLDL se encuentra el paciente. Cuando con las máximas dosis de estatinas toleradas, la meta se encuentra 20% o menos por encima de la fijada, la primera opción es asociar ezetimibe 10 mg/día.

Si cLDL se encuentra más de 20% por encima de la meta, probablemente se beneficie de la asociación de un tercer hipolipemiante, entre los que se encuentran resinas, niacina e inhibidores de PCSK9.⁵ La opción se debe escoger considerando todas las variables que incluyen el costo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Guyton J et al. NLA Statin Intolerance Panel. *J Clin Lipidol*. 2014;8:72.
2. Stroes ES, et al. Statin Associated Muscle Symptoms: Impact on Statin therapy. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* 36.17 (2015): 1012–1022.
3. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8:58-71.
4. Cohen JD et al. *J Clin Lipidol* 2012; 6:208-215.
5. Mancini, G.B. John et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016) *Canadian Journal of Cardiology*, Volume 32, Issue 7, S35 - S65.

11. EN LA POBLACIÓN ADULTA URUGUAYA CON DISLIPEMIA TRATADA CON ESTATINAS, ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES?

Las estatinas son la intervención terapéutica más efectiva en el manejo de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Se ha demostrado que una proporción importante de pacientes no recibe las dosis recomendadas, de acuerdo con su nivel de riesgo. Esto se debe al temor de desarrollo de efectos secundarios, especialmente síntomas musculares asociados a estatinas (SAMS: Statin Associated Muscle Symptoms) y la injuria hepática.

La aparición de estos efectos se ve incrementada en las siguientes situaciones:

individuos con dosis de estatinas de alta intensidad, en los pacientes mayores de 75 años, en los que presentan comorbilidades como ERC, disfunción hepática, miopatías inflamatorias, tratamiento combinado con fibratos, uso concomitante de otros fármacos que afecten el metabolismo de las estatinas.¹

En estas situaciones, según el balance riesgo beneficio y las preferencias del paciente, se recomienda tratamiento con estatinas en dosis moderadas a pesar de tener indicación de tratamiento intensivo.

SÍNTOMAS MUSCULARES ASOCIADOS A ESTATINAS (SAMS)

Los SAMS son una de las causas de interrupción del tratamiento con estatinas más frecuente como fue referido. Su forma de presentación es muy variable. Desde las mialgias aisladas como síntomas, con creatinfosfoquinasa (CK), normal, CK elevada sin síntoma alguno, hasta la rabdomiólisis afortunadamente excepcional (1.6 cada 100.000 pacientes/año).²

Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la miopatía asociada al uso de estatinas, todavía no se conocen con exactitud. Pueden deberse a la reducción de metabolitos importantes, como los isoprenoides, la ubiquinona o la coenzima Q10, dado por el bloqueo de la síntesis de colesterol en las fases tempranas de su metabolismo.

De acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón

(ACC/AHA)³, la toxicidad muscular se define de la siguiente forma:

- Miopatía: término general para referirse a cualquier enfermedad muscular.
- Mialgia: dolor muscular o debilidad con niveles normales de CK.
- Miositis: “mialgia” con elevación de los niveles de CK.
- Rabdomiólisis: síntomas musculares con marcada elevación de CK (típicamente, mayor que diez veces el límite superior de la normalidad), y con elevación de los niveles de creatinina.

La revisión de Alberton y colaboradores evaluó la incidencia de efectos adversos asociados al uso de estatinas como monoterapia. Los estudios elegidos fueron ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararon diferentes estatinas con placebo, terapia estándar o ningún tratamiento para la prevención de eventos cardiovasculares.

Hubo un menor riesgo, estadísticamente significativo de mortalidad por todas las causas entre los que recibieron tratamiento con estatinas versus los que recibieron tratamiento de control (RR 0,89; IC del 95%: 0,86 a 0,93; I² = 11%; 72 ensayos).⁴

En comparación con los grupos de control, los grupos de estatinas mostraron tasas estadísticamente significativamente más altas de desarrollo de diabetes (OR 1,09; IC del 95%: 1,02 a 1,16; I² = 11%; 16 ensayos), niveles elevados de aspartato aminotransferasa (OR 1,31; IC del 95%: 1,04-1,66; I² = 42%; 22 ensayos) y niveles elevados de alanina aminotransferasa (OR 1,28; IC del 95%: 1,11 a 1,48; I² = 0%; 20 ensayos).

Debemos mencionar que el riesgo de desarrollar DM en términos absolutos es bajo, cuando se compara con la reducción de eventos coronarios.^{5,6}

No se hallaron diferencias clínicas ni estadísticas significativas en cuanto a la

11.1 Injuria hepática

Si bien la injuria hepática es una de las causas de discontinuación de drogas en general, no siempre que existe aumento de alanina aminotransferasa (ALT) existe injuria.

Habitualmente la elevación de ALT luego del inicio de estatinas corresponde a un efecto de clase, reversible, dosis dependiente,

incidencia de miositis (OR 1,09 IC 0,85; 1,41) o de rhabdomiólisis (OR 1,05

IC 0,84; 1,31). No se evaluó la presencia de mialgias, pese a ser el efecto secundario más común, dado que no fueron estudiadas de forma sistemática en los ensayos clínicos que sirvieron de base a esta revisión.

Parker y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, diseñado específicamente para determinar la incidencia de efectos secundarios, en especial, la presencia de síntomas musculares, lo que permitió estimar la incidencia de mialgia. Las mialgias se presentaron en el 5% a 10% de los pacientes tratados con estatinas; presentando significación estadística al compararla con placebo (RR 2,04; p < 0,05). La presencia de miositis fue poco frecuente y no se reportaron casos de rhabdomiólisis. El tiempo hasta el inicio de los síntomas entre los pacientes que recibieron estatina fue de 35±31 días.⁶

seguro cuando es menor de 3 veces el valor basal. Retorna a niveles normales en 2 a 4 semanas.⁷ No representa toxicidad hepática excepto que asocie elementos de colestasis.

Los criterios diagnósticos de toxicidad hepática se definen por la Ley de Hy (Tabla 15)

Tabla 15. Criterios diagnósticos de toxicidad hepática

Ley de Hy
<ul style="list-style-type: none">• Elevación de ALT o AST ≥ 3 veces el basal• Aumento de BT > 2 veces el basal• Ausencia de otra causa demostrable, como colestasis, hepatitis a serología A,B o C, enfermedad hepatobiliar preexistente, otras drogas capaces de causar injuria hepática

Ley de Hy. Modificado de Bays H et al.

De 10 pacientes con elevación de ALT de 5-10 veces el basal, tratados con estatinas, solo uno cumplirá con la definición de la Ley de Hy. Además, cada 10 pacientes que cumplen con la Ley de Hy solo uno presentará insuficiencia hepática aguda.

La administración de estatinas es por tanto segura, aún en pacientes con hepatopatía previa, en pacientes con hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.

También se ha demostrado seguridad en pacientes con hepatopatía viral, cirrosis biliar primaria o autoinmune.^{6, 7, 8, 9,}

La elevación persistente de ALT más de 3 veces del valor basal ocurre tan solo en el 1% de los pacientes tratados con estatinas.

El seguimiento con ALT para despistar este efecto adverso se responde en la pregunta 12.

Nuevos casos de diabetes

El riesgo relativo (RR) de nuevos casos de diabetes mellitus (DM) se encuentra incrementado en pacientes tratados con estatinas. Este incremento oscila entre un 9-27% dependiendo de la población incluida en el estudio, la estatina y dosis utilizada.^{9,10}

Sin embargo, se debe mencionar que el riesgo de desarrollar DM, en términos absolutos, es bajo, cuando se compara con la reducción de eventos coronarios.^{9,10}

El mecanismo a través del cual se produce el aumento de la glucemia no se encuentra bien definido. Por otra parte, se ha observado que la mayoría de los pacientes que desarrollan DM, presentaban previamente al inicio de estatinas factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, como antecedentes familiares de DM, obesidad, glucemia de ayuno alterada, entre otros.

11.2 Otros efectos adversos

La asociación de estatinas y la formación de cataratas se han descrito en varios estudios de cohortes, la mayoría de los cuales sugieren una asociación positiva.

En el estudio HOPE 3, los participantes fueron asignados a rosuvastatina 10 mg/día, destacándose en este grupo un mayor

porcentaje de cirugía de cataratas (3,8% vs. 3,1%, $p=0,02$).¹¹

El estudio Geng evaluó la incidencia de efectos secundarios en la monoterapia con estatinas (rosuvastatina, atorvastatina o simvastatina) vs. coadministración de estatinas con fibratos (ácido fenofibrato).

Al evaluar la combinación de fármacos, incluyendo estatinas a dosis bajas (rosuvastatina 10 mg, atorvastatina o simvastatina 20 mg), la incidencia de elevación de aminotransferasas fue mayor, por lo que resultó ser significativa tanto clínica como estadísticamente en el grupo de terapia combinada (OR 3, 57; IC 95% 1, 17-10, 83; $P < 0, 05$). Tal diferencia fue aún mayor cuando la combinación incluía estatinas a dosis mayores (rosuvastatina 20 mg, atorvastatina o simvastatina 40 mg) (OR 9, 32; IC 95% 1, 72; 50, 60; $P < 0, 05$).

Por el contrario, no se halló una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de rhabdomiólisis en ninguna de las dosis de estatinas (OR 0, 86; IC 95%, 0, 29; 2, 56; $P < 0, 05$).⁹

La incidencia de efectos secundarios en ambos grupos fue menor que el 2%. Tales hallazgos son similares a los reportados en el estudio de Sharma. 12,13

Siempre confirme que existe una indicación para el uso de estatinas según el riesgo CV del paciente e infórmele adecuadamente sobre los beneficios y la posibilidad de ocurrencia de efectos adversos de síntomas, sobre todo, asociados a dosis altas de estatinas. Sea claro en su comunicación intentando evitar provocar el efecto “nocebo” a la hora de indicar esta familia de drogas.

Las estatinas son fármacos generalmente bien tolerados, siendo baja la frecuencia de efectos secundarios graves. En pacientes de alto riesgo cardiovascular, los beneficios superan ampliamente los riesgos

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol.* 2012; 159:169-76.
2. Toth P. et al. “Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers.” *American Journal of Cardiovascular Drugs* 18.3 (2018): 157–173. PMC. Web. 7 July 2018.
3. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 7;40(3):567-72.
4. Alberton M, Wu P, Druyts E, et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM.* 2012; 105:145-57.
5. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013; 127:96-103.
6. Harold et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update Bays, *Journal of Clinical Lipidology*, Volume 8, Issue 3, S47 - S57.
7. Banach M, Rizzo M, Toth P, Farnier M, Davidson M, Al-Rasadi, K. et al. (2015). Position paper. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*, 11(1), 1-23.
8. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2015; 47:4-11.
9. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375(9716): 735-42.
10. Preiss D, Seshasai SR, MacFadyen JG, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose

compared with moderate dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(24):2556-64.

11. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf S, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26; 374(21):2009-20. doi: 10.1056/NEJMoa1600175. Epub 2016 Apr 2.

12. Geng Q, Ren J, Chen H, et al. Adverse events of statin-fenofibric acid versus statin monotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29:181-8.

13. Sharma J. Comparative effectiveness of lipid-modifying agents. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality: 2009.

12. ¿Cómo se realiza el control del paciente con dislipemia y el seguimiento de los efectos adversos?

Establecer una periodicidad en la solicitud del perfil lipídico se asocia con un beneficio para el paciente. Si bien puede determinar un incremento en los costos en salud, no existe evidencia científica que permita establecer la periodicidad ideal.¹

Por esta causa, el GEG se ha basado en consenso de expertos y otras guías de manejo de dislipemias para establecer recomendaciones.

En pacientes en tratamiento con hipolipemiantes, se recomienda solicitar un nuevo perfil lipídico a las 8 semanas de haber iniciado estatinas. Se recuerda que es esperable constatar una reducción en cLDL mayor a 50%, en quienes reciben tratamiento de alta intensidad, mientras que si el

tratamiento es de moderada intensidad la reducción será de 30 a 50%. Constatar esta respuesta orienta a una buena adhesión al tratamiento.

Una vez alcanzado el objetivo, se recomienda realizar perfil lipídico cada 12 meses.

En los pacientes que no han alcanzado el objetivo, se debe evaluar en primer término la adhesión al tratamiento no farmacológico, jerarquizando los cambios en el estilo de vida ya analizados, además de considerar realizar cambios en el tratamiento hipolipemiante. Se recomienda reiterar el perfil lipídico luego de 8 semanas de aumento de dosis o de asociación con otro hipolipemiante.^{2,3}

Resumen de evidencia y recomendaciones

Recomendación débil
Calidad de evidencia baja



En el tratamiento de la población adulta con dislipemia se recomienda realizar perfil lipídico a las 8 semanas de iniciado el tratamiento farmacológico, siendo su mayor utilidad la evaluación de la adhesión al tratamiento.⁴

Seguimiento de eventos adversos

Para identificar efectos adversos asociados a las estatinas existen diferentes alternativas.

Miopatía

Una alternativa es la medición de los niveles de CK previo al inicio del tratamiento, y repetirla después de cuatro a seis semanas a todos los pacientes. Dicha alternativa puede ser controversial por considerarse que no es costo- efectiva. El GEG recomienda en el tratamiento farmacológico con estatinas no

realizar mediciones rutinarias de CPK en pacientes sin factores de riesgo de desarrollo de miopatía.

1. En pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar miopatía, como en el caso de quienes requieren terapia intensiva, terapia combinada (por ejemplo,

estatinas más fibratos), mayores de 75 años, o pacientes con comorbilidades que aumenten el riesgo de tales efectos secundarios (por ejemplo, pacientes con enfermedad renal o hepática, o bien, con miopatías inflamatorias), podría, ser válida la determinación de CK previo al inicio del tratamiento.

Se plantea realizar los siguientes controles:

- Si los niveles de CK están más de diez veces por encima del límite superior de la normalidad, se recomienda discontinuar el tratamiento.
- Se monitorea con CK periódicamente. Normalizados los valores, evalúe reiniciar estatinas a dosis bajas y continuar monitoreo.
- Si se detectan valores de entre cinco y diez veces el límite superior de la normalidad, se recomienda continuar el tratamiento vigilando la aparición de síntomas musculares y repitiendo la medición al cabo de dos semanas. Las mediciones subsecuentes dependerán de la magnitud de la elevación de la CK. Considerar ajuste de dosis.
- Si los valores de CK están por debajo de cinco veces el límite superior de la normalidad, se recomienda continuar el tratamiento y vigilar la aparición de síntomas musculares. Algunos autores proponen repetir la medición después de cuatro a seis semanas.
- Otra alternativa es medir los niveles de CK solo en pacientes que presenten síntomas. En tales casos se propone hacer el manejo de la siguiente manera:

Hepatotoxicidad

En cuanto a la hepatotoxicidad, la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones de toxicidad hepática severa.

Una alternativa es la medición de los niveles de aminotransferasas previo al inicio del tratamiento, y repetirlas después de cuatro a seis semanas a todos los pacientes.

- Si los síntomas son tolerables, debería mantenerse la administración de estatinas (considerando cambios en la dosificación o esquemas de tratamiento días alternos, cambio de estatina) y vigilar los niveles de CK. Si los niveles de CK se encuentran aumentados debe mantenerse igual manejo que el descrito anteriormente.
- Si los síntomas no son tolerables, las estatinas deberán ser suspendidas de inmediato, y se solicitarán, con carácter prioritario, niveles de CK y de creatinina, para descartar un compromiso renal secundario. En caso de documentarse rabdomiólisis, los pacientes deberán ser hospitalizados para hidratación endovenosa y alcalinización de la orina, buscando impedir la precipitación de la mioglobina en los túbulos renales.

Deberá considerarse la posibilidad de que el paciente esté recibiendo sustancias que favorezcan la aparición de miopatía, como el alcohol o la cocaína, o bien, la coadministración de medicamentos inhibidores de CYP3A4; asimismo, deberá evaluarse la opción de que el paciente haga ejercicio extremo. Adicionalmente, deberá considerarse evaluar función tiroidea, dada la asociación de ésta a la miopatía. Una vez superado el cuadro, el paciente deberá ser revalorado y de acuerdo a su riesgo vascular podrá reiniciarse estatinas de baja intensidad, particularmente en pacientes de alto riesgo, con monitorización estricta.

Dicha alternativa puede ser también controversial por considerarse que no es costo efectiva.

En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico se sugiere hacer mediciones de los niveles de ALT al inicio de la terapia si el paciente tiene alguna condición clínica tal como: síndrome metabólico, historia de abuso del alcohol y de uso de medicamentos que alteren el

metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos) o que sean hepatotóxicos y realizar controles posteriores con de AST y de ALT si

se presentan síntomas sugestivos de hepatotoxicidad.

Resumen de evidencia y recomendaciones	
Recomendación débil Calidad de evidencia baja ⊕⊕⊖⊖	En el tratamiento farmacológico con estatinas se sugiere no realizar mediciones rutinarias de CPK en pacientes sin factores de riesgo de desarrollo de miopatía.
Recomendación débil Calidad de evidencia baja ⊕⊕⊖⊖	En pacientes con dislipidemia con indicación de tratamiento en esquema moderado que presenten condiciones predisponentes para desarrollar efectos adversos se sugiere discutir con ellos la relación riesgo-beneficio. Si se inicia el tratamiento, se debe hacer un seguimiento clínico estricto.
Recomendación débil Calidad de evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕	En los pacientes bajo tratamiento con estatinas que presenten síntomas musculares, fatigabilidad, debilidad muscular, mialgias, se sugiere realizar medición de CPK.
Recomendación débil. Calidad de la evidencia: consenso de expertos	En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico se sugiere hacer mediciones de los niveles de ALT al inicio de la terapia si el paciente tiene alguna condición clínica como síndrome metabólico, historia de abuso del alcohol y de uso de medicamentos que alteren el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos) o que sean hepatotóxicos.
Recomendación débil Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕⊖	En la población adulta con dislipidemia se sugiere hacer mediciones de los niveles de AST y de ALT si se presentan síntomas sugestivos de toxicidad hepática, tales como: <ul style="list-style-type: none"> • Fatiga o debilidad inusuales. • Pérdida del apetito. • Dolor abdominal. • Aparición de ictericia.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Helfand M, Carson S. Screening for lipid disorders in adults: selective update of 2001 US. Preventive Services Task Force Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
2. Bell D, Hooper AJ, Bender R, et al. Screening for lipid disorders. Pathology. 2001; 44:115-21. 322.
3. Report F. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002; 106:3143-421.

4. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein A, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment, of blood cholesterol to reduce

atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Col Cardio doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.

13- Situaciones especiales

Dislipemia en la enfermedad renal crónica

Enfermedad renal crónica (ERC). El término ERC hace referencia a un conjunto heterogéneo de trastornos que afectan la estructura y la función del riñón, y cuya expresión clínica se vincula a la causa de la misma, severidad y tasa de progresión. Se define ERC por la presencia de alteraciones de la estructura, y/o función renal durante al menos tres meses y con implicancias para la salud. Las alteraciones estructurales incluyen la presencia de albuminuria o alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones histológicas presentes en la biopsia renal o alteraciones objetivables a través de técnicas de imagen. Las alteraciones funcionales vienen definidas por la presencia de un filtrado glomerular (FG) menor a

60/ml/min/1.73m² u otras alteraciones funcionales persistentes (disfunción tubular, etc.) con implicancias pronósticas.^{1, 2, 3} La Organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ha establecido una clasificación pronóstica de la ERC (riesgo relativo de mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) basada en el FG y la albuminuria. Contempla una división de cinco categorías de riesgo según FG (E1-E5), complementadas con tres categorías de riesgo según la albuminuria (medida como cociente albuminuria/creatininuria).³ (tabla 16)

Tabla 16. Pronóstico de la ERC según FG estimado y albuminuria.

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria. Modificado de [3]				Categorías por albuminuria/ creatininuria		
				A1	A2	A3
				Normal	Aumento leve	Aumento grave
				< 30 mg/g	30-300 mg/g	≥300 mg/g
Categorías por FGe (ml/min/1.73 m ²)	E 1	Normal	>90			
	E 2	Levemente disminuido	60-89			
	E 3-a	Descenso leve moderado	45-59			
	E 3-b	Descenso moderado-grave	30-44			
	E 4	Descenso grave	15-29			
	E 5	Fallo renal	<15			

ERC: enfermedad renal crónica. FGe: filtrado glomerular estimado. Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal). El riesgo menor corresponde al color verde (ausencia de lesión renal), seguido del color amarillo, naranja y rojo que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados.

Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Kidney Int. Suppl, vol. 3, p. 150, 2013.

No hay datos nacionales sobre prevalencia de la ERC. Basados en estudios de cohortes se conoce que en mayores de 40 años la probabilidad de desarrollar ERC es de 1 cada 50 individuos.⁴ La prevalencia de ERC entre los países miembros de la comunidad económica europea varía entre 3.31% y 17.3%.⁴ De estos datos se puede concluir que se trata de una enfermedad frecuente, y

que su prevalencia aumentará en el tiempo conforme aumenta la expectativa de vida poblacional.

El desarrollo de ERC se asocia con alteraciones específicas cuantitativas y cualitativas de los lípidos plasmáticos (Tabla 17).

Tabla 17. Tendencia de cambios en lípidos, lipoproteínas y apolipoproteína A-IV en diferentes estadios de ERC

Parámetro	ERC 1-5	Síndrome nefrótico	Hemodiálisis	Diálisis Peritoneal
Colesterol total	Aumenta	Aumenta **	Igual o disminuye	Aumenta
LDL colesterol	Aumenta	Aumenta **	Igual o disminuye	Aumenta
HDL colesterol	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye
No HDL colesterol*	Aumenta	Aumenta **	Aumenta **	Aumenta
Triglicéridos	Aumenta	Aumenta **	Aumenta	Aumenta
Lipoproteína a	Aumenta	Aumenta **	Disminuye	Aumenta **
Apolipoproteína A-I	Disminuye	Aumenta	Disminuye	Disminuye

Apolipoproteína A-IV	Aumenta	Disminuye	Aumenta	Aumenta
Apolipoproteína B	Aumenta	Aumenta **	Igual o disminuye	Aumenta

Tabla 2. Tendencia de cambios en lípidos, lipoproteínas y apolipoproteína A-IV en diferentes estadios de ERC.

*No HDL Colesterol incluye VLDL, IDL y quilomicron.
Modificado de [4]

Dislipemia en ERC estadios 1-4

La dislipemia es una complicación frecuente en la ERC, y la alteración del metabolismo de las lipoproteínas está vinculada con el deterioro del filtrado glomerular y la magnitud de la proteinuria. Los pacientes con ERC no dependientes de hemodiálisis y sin síndrome nefrótico, tienen regularmente bajos niveles de cHDL con niveles normales de CT y cLDL, pero con un perfil muy aterogénico secundario a un aumento de apolipoproteína-B, lipoproteína-A y lipoproteínas de intermedia y muy baja densidad. La hipertrigliceridemia es frecuente, y es consecuencia de una disminución del catabolismo de los triglicéridos (menor actividad de las lipasas hepáticas y la lipoproteinlipasa periférica), y un aumento en la síntesis hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Aunque el

cLDL no se encuentra usualmente elevado en pacientes con ERC, las partículas de cLDL tienden a ser más pequeñas, más densas, con mayor oxidación (LDL-oxidadas) y por tanto más aterogénicas. El deterioro del FG se asocia a una prolongación en el tiempo de circulación de las lipoproteínas y ello determina que aumenten las modificaciones postribosomales de las moléculas que incluyen glicosilación, oxidación y carbamilación. Estas proteínas modificadas tienen menos afinidad por los receptores de HDL y se unen mayormente a receptores de macrófagos (aumentados en la uremia) lo que resulta en mayor acumulación de colesterol y formación de células grasas en la pared arterial, determinando el desarrollo acelerado de placas ateroscleróticas.^{5,6}

Dislipemia en el síndrome nefrótico.

La dislipemia es una complicación constante del síndrome nefrótico. El metabolismo de lípidos y lipoproteínas está alterado aún sin enfermedad renal crónica, y la extensión de su alteración se correlaciona con la magnitud de la proteinuria. En el síndrome nefrótico están elevados CT, TG y lipoproteínas que contienen apo lipoproteína-B (incluyendo VLDL, IDL y lipoproteína-A), mientras que la

concentración de cHDL y el contenido de apolipoproteínas A-I y A-II son similares a los hallados en individuos sanos.^{4,6} La proteinuria de rango nefrótico se asocia usualmente con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Es posible que la reducción en la proteinuria pudiera mejorar la dislipemia en estos pacientes, pero no hay evidencia consistente que lo confirme. Solo unos pocos estudios

controlados randomizados han demostrado la asociación entre terapias que pueden reducir la proteinuria y el efecto beneficioso sobre el perfil lipídico. De acuerdo con la

Dislipemia en pacientes en diálisis.

Los pacientes con ERC en terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis (HD) crónica usualmente presentan las mismas alteraciones del perfil lipídico que los pacientes con ERC no dependiente de diálisis. En los pacientes en HD se ha observado un incremento moderado de la apolipoproteína-B y un incremento significativo de la apolipoproteína C III. Se ha objetivado además un incremento en las concentraciones de TG, habiéndose postulado entre otros factores que la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) puede ser un factor vinculado a esto, dado la conocida capacidad de las HBPM de remover la lipoproteinlipasa presente en el endotelio vascular. Algunos estudios vinculan el uso de algunas membranas de diálisis de alto flujo (polisulfona, triacetato de celulosa) con reducción en los niveles de TG en plasma. Los niveles de cHDL usualmente están reducidos. El uso de dializado de bicarbonato se vincula

Dislipemia y progresión de la ERC.

El beneficio del tratamiento de la dislipemia como medida para enlentecer la progresión de la ERC es discutido. El Estudio SHARP que evaluó el efecto del tratamiento con simvastatina y ezetimibe en pacientes con ERC, no demostró beneficio sobre la progresión de la ERC en pacientes tratados.⁷ El estudio CRIC no encontró relación entre los niveles de lípidos plasmáticos y lipoproteínas, y la progresión de la ERC en una población de 2000 pacientes tratados.⁸ En un metaanálisis sobre los efectos de las estatinas sobre la progresión de la ERC, Sanguaneko y colaboradores, concluyen que solo un tratamiento de alta intensidad con estatinas fue superior al no tratamiento en mejorar la

evidencia disponible, la albuminuria no disminuye el efecto beneficioso del tratamiento con estatinas.⁵

a niveles más elevados de cHDL comparado con el uso de dializado en base a acetato. El perfil lipídico se encuentra marcadamente alterado en pacientes bajo sustitución con diálisis peritoneal (DP). Este grupo de pacientes muestra un incremento en niveles de triglicéridos, apolipoproteína-B y cLDL. Adicionalmente, las moléculas de cLDL son más densas y pequeñas y los niveles de cHDL se encuentran disminuidos. La hipertrigliceridemia es una complicación frecuente de la DP. Se cree que ello responde a la absorción de glucosa del líquido peritoneal lo cual promueve una mayor síntesis hepática de lipoproteínas como consecuencia de un incremento en los niveles de insulina plasmática. Esta alteración se atenúa cuando se cambia el uso de soluciones en base a dextrosa por icodextrina. Asociado a este mecanismo, la pérdida de proteínas por el líquido peritoneal estimula la síntesis hepática de albúmina y otras proteínas entre las que se incluyen lipoproteínas ricas en colesterol.^{5,6}

declinación del filtrado glomerular en pacientes con ERC fuera de diálisis.⁹ Un meta análisis que incluyó 57 estudios con un total de 143.888 participantes objetivó que el tratamiento con estatinas no redujo el riesgo de desarrollar enfermedad renal extrema, pero redujo modestamente los niveles de proteinuria y la tasa de deterioro del filtrado glomerular en pacientes con ERC.¹⁰ Recientes estudios han demostrado un efecto pleiotrópico de las estatinas sobre la formación y expansión de quistes renales en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante^{11,12} estos efectos podrían influir indirectamente sobre la progresión de la ERC en este grupo de pacientes.

Tratamiento

Evidencia de disminución de riesgo en pacientes con ERC tratados con estatinas

Pacientes con ERC no diálisis. El estudio Pravastatin Pooling Project (PPP) combinó los resultados de tres estudios randomizados que incluyeron pacientes tratados con pravastatina 40 mg/día. Incluyó 19700 pacientes de los cuales 4491 (22.8%) tenían ERC moderada, y objetivó que el tratamiento se asoció a reducción en el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en el seguimiento, sin importar la reducción del filtrado glomerular presente.¹³ Un subanálisis del estudio Treating to New Targets (TNT) en el que se randomizó 10001 pacientes a recibir atorvastatina 80 mg día o placebo, objetivó que en pacientes con ERC (FG < 60 ml/min), el tratamiento intensivo con estatinas fue seguro y se asoció a reducción de eventos cardiovasculares en el seguimiento.¹⁴

Pacientes con ERC en diálisis. En el estudio 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) que incluyó 1200 pacientes diabéticos en hemodiálisis, el tratamiento con atorvastatina no tuvo influencia sobre el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.¹⁵ Resultados similares mostró el estudio AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular hemodialysis: an Assessment of

survival and cardiovascular events) que incluyó 2776 pacientes en hemodiálisis.¹⁶

En el estudio SHARP, la combinación de simvastatina y ezetimibe redujeron el riesgo de eventos ateroscleróticos mayores (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o revascularización) cuando se comparó con placebo, en pacientes con ERC en etapas 3 a 5, no logrando suficiente potencia para diferenciar el alcance del objetivo primario entre pacientes que estaban en diálisis vs. aquellos sin diálisis⁷. Evidencia reciente, muestra que en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con estatinas e ingresan a diálisis, el mantenimiento del tratamiento durante al menos 12 meses de iniciada la diálisis se asocia a una reducción de la mortalidad por todas las causas y de causa cardiovascular.¹⁷

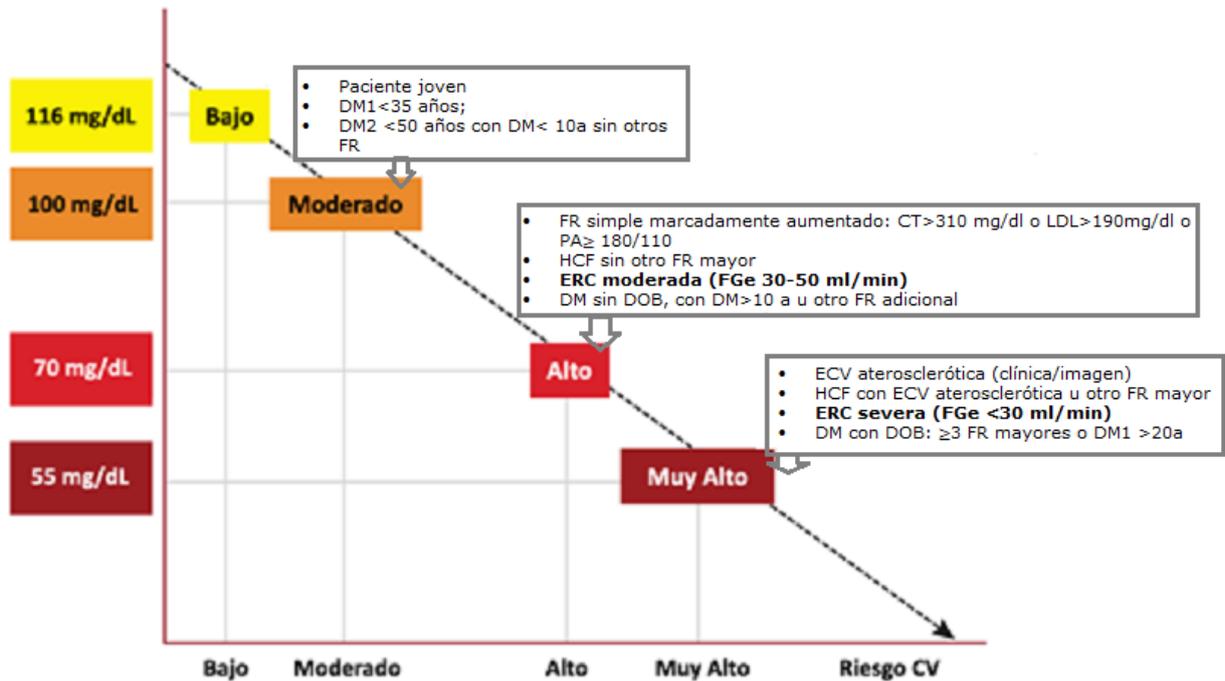
En función de los datos presentados, el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con ERC no diálisis es claramente eficaz en reducir eventos cardiovasculares. En los pacientes en diálisis el beneficio es más controvertido, pero existe evidencia creciente que sugiere que el impacto positivo sobre el desarrollo de eventos se mantendría en esta población.

Niveles de colesterol objetivo.

La enfermedad renal es una condición que coloca a los pacientes en alto riesgo de padecer eventos cardiovasculares y mortalidad por esa causa. La recomendación

de meta de tratamiento se basa en el riesgo individual. En la tabla 18 se establecen los valores objetivo de LDL sugeridos según el grupo de riesgo.¹⁸

Tabla 18. Modificada de: Niveles objetivo de colesterol LDL según grupo de riesgo. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk; European Heart Journal (2020) 41, 111-188



Debe considerarse el nivel de seguridad de los fármacos recomendados en pacientes con ERC, ya que las dosis deben ajustarse al filtrado glomerular para disminuir el riesgo

de efectos secundarios no deseados. En la tabla 19 se sugieren las dosis seguras de estatinas según cada etapa de la ERC.¹⁹

Tabla 19 Dosis de hipolipemiantes ajustada según etapa de ERC

ETAPAS ERC	1 - 2	3	4 – 5
Atorvastatina	10-80 mg/día	10-80 mg/día	10-80 mg/día
Simvastatina	5-40 mg/día	5-20 mg/día	5-20 mg /día (FG< 10 ml/ min/1,73m ²): iniciar 5 mg/día)
Rosuvastatina	5-20 mg/día	5- 10 mg/día	Iniciar con 5 mg/día
Ezetimibe	10 mg/día	10 mg/día	10 mg/día
Genfibrozilo (si TG>1000 mg/dl)	600 mg/día	300-600 mg/día	Evitar
Fenofibrato	96 mg/día	Evitar	Evitar

Se refieren las dosis máximas de fármacos hipolipemiantes según las etapas de ERC (de 1 a 5). TG= Triglicéridos

Resumen de nivel de evidencia y recomendaciones en población con ERC.	
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia	Se recomienda la realización de perfil lipídico que incluya colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos, en adultos con ERC (incluso aquellos en diálisis crónica o con trasplante renal funcionante)
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	Se recomienda el tratamiento con estatinas o estatinas combinadas con ezetimibe para reducir eventos cardiovasculares en la población adulta (>50 años) con ERC (<60 ml/min/1.73m ²) sin diálisis y en trasplantados renales.
Recomendación débil Calidad de evidencia baja	Se sugiere el tratamiento con estatinas en adultos (18-49 años) con ERC (<60 ml/min/1.73m ²) sin diálisis que presentan uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedad coronaria conocida ● Diabetes mellitus ● Riesgo de muerte coronaria o infarto no fatal estimado a 10 años >10%
Recomendación débil Calidad de evidencia baja ⊕⊕⊕⊕	Se sugiere continuar la terapia con estatinas en individuos en diálisis que ya estaban siendo tratados.

Recomendación de consenso	Se sugiere que el inicio de tratamiento farmacológico con estatinas en adultos en diálisis se individualice según la situación clínica.
---------------------------	---

Monitorización de efectos adversos: Si bien no hay clara evidencia de mayor riesgo de toxicidad hepática en la población con ERC, se sugiere medir los valores de CPK y enzimograma hepático antes del inicio del tratamiento y al menos una vez durante la evolución.

Asociaciones con otras drogas: Se sugiere alcanzar la dosis máxima de estatinas antes de asociar otras drogas.³ La asociación con ezetimibe no ha mostrado complicaciones ni efectos secundarios⁷ por lo que este

fármaco no requiere ajuste de dosis en pacientes con ERC. La niacina mostró mayores efectos secundarios (cutáneos, oculares, musculares, gastrointestinales) en pacientes con ERC.²⁰ Los fibratos se usan en el tratamiento de la hipertrigliceridemia severa (> 500 mg/dl) para reducir el riesgo de pancreatitis. En pacientes con ERC el uso de fibratos está indicado, en especial fenofibrato o gemfibrozil. No se recomienda el uso de fibratos asociado a estatinas dado que incrementan la toxicidad muscular y hepática.²⁰

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

[1] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.

[2] Royal College of Physicians (UK), National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care - PubMed - NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=National+Collaborating+Centre+for+Chronic+Conditions.+Chronic+kidney+disease%3A+national+clinical+guideline+for+early+identification+and+management+in+adults+in+primary+and+secondary+care.> (2008, accessed 23 September 2018).

[3] Levin A, Stevens P, Bilous R, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 150.

[4] Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, et al. Lifetime risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1569–78.

[5] Mikolasevic I, Zutelija M, Mavrinac V, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease : etiology and management. *Int J Nephrol Renov Dis* 2017; 10: 35–45.

[6] Bulbul MC, Dagele T, Afsar B, et al. Disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2018; 46: 144–152.

[7] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2011; 377: 2181–92.

[8] Rahman M, Yang W, Akkina S, et al. Relation of Serum Lipids and Lipoproteins with Progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1190–1198.

[9] Sanguankeo A, Upala S,

Cheungpasitporn W, et al. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132970.

[10] Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 881–892.

[11] Santoro D, Pellicanò V, Visconti L, et al. An overview of experimental and early investigational therapies for the treatment of polycystic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 1199–1218.

[12] Cernaro V, Trifirò G, Lorenzano G, et al. New therapeutic strategies under development to halt the progression of renal failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23: 693–709.

[13] Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557–1563.

[14] Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1448–54.

[15] Wanner C, Krane V, März W, et al.

Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.

[16] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.

[17] Streja E, Gosmanova EO, Molnar MZ, et al. Association of Continuation of Statin Therapy Initiated before Transition to Chronic Dialysis Therapy with Mortality after Dialysis Initiation. *JAMA Netw Open* 2018; 1: 1–14.

[18] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.

[19] Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia. *Clin e Investig en Arterioscler* 2017; 29: 22–35.

[20] Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 93: 1397–1408.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad genética dominante, que causa enfermedad cardiovascular (ECV) prematura, debido a los niveles de C-LDL elevados desde el nacimiento. El riesgo de enfermedad coronaria entre personas con HF aumenta al menos entre 10-20 veces. Sin embargo, un diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado pueden disminuir el riesgo de enfermedad coronaria.

Es la más frecuente de las hipercolesterolemias monogénicas. Su frecuencia estimada en heterocigosis es de

aproximadamente 1 portador cada 250-300 individuos y en homocigosis de 1 portador cada 160.000-320.000 individuos.^{1,2} Su prevalencia es 10 veces mayor entre aquellos individuos con cardiopatía isquémica, 20 veces mayor entre aquellos con enfermedad coronaria prematura y 23 veces mayor en aquellos con hipercolesterolemia severa (C-LDL mayor a 190 mg/dl).¹⁵

Es un gran problema de salud pública a nivel mundial, ya que se estima que aproximadamente 30 millones de personas

padecen esta patología, y más del 80% no son correctamente diagnosticados.

Existen más de 2000 mutaciones conocidas, que afectan la función del receptor del C-LDL, ApoB o PCSK9, aumentando los niveles plasmáticos circulantes de C-LDL. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en el gen que sintetiza el propio receptor (gen LDLR), encargado de la captación celular de C-LDL.^{1,2}

La sospecha clínica se fundamenta ante la presencia de niveles de C-LDL 2 o 3 veces por encima del valor normal, en algunos casos acompañados de xantomas tendinosos, xantelasmas o halo corneal en menores de 45 años, e historia familiar de hipercolesterolemia o ECV prematura.

Los niveles de C-LDL que se utilizan como referencia para la presunción diagnóstica de HF en el escenario asistencial son: C-LDL mayor o igual a 155 mg/dl en menores de 18 años y C-LDL mayor o igual a 190 mg/dl en adultos con triglicéridos en valores normales. Valores C-LDL por encima de 240 mg/dl, una vez descartadas las causas secundarias de estos valores (hipotiroidismo, enfermedad renal, DM), aumentan la especificidad diagnóstica.³

Más de un 40% de los adultos diagnosticados tienen valores menores que los mencionados, entre 190 y 240 mg/dl de cLDL y su perfil se confunde con el de las hipercolesterolemias poligénicas.

La presentación homocigota puede cursar con valores de C-LDL 10 veces superior a los valores de referencia, presentando patología aterosclerótica sintomática en la niñez o pubertad.^{3, 4, 5, 6, 7,8}

Se debe aplicar el sistema de puntuación para el diagnóstico clínico de HF llamado "Score Holandés" (Dutch Lipid Clinic Network - DLCN), a todo adulto con sospecha

clínica de HF (Tabla 19)^{1,4,7}. En individuos con valores de score compatibles con una HF (mayor a 5) se recomienda realizar el estudio genético para la confirmación y estudio familiar.

El diagnóstico molecular es el *gold standard* de esta patología, basado en la secuenciación de genes LDLR, APOB, PCSK9, APOE y LDLRAP1. Las variantes encontradas se evalúan y clasifican según su patogenicidad en base a la información compartida en registros internacionales.^{1, 4,6}

En Uruguay existe el *Programa Nacional de Detección Temprana y Atención de Hipercolesterolemia Familiar*, también llamado "GENYCO" (genes y colesterol). Es conducido por la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, dentro de una estrategia orientada a la prevención e identificación de la población de riesgo cardiovascular (Ley número 18.996).⁹

El principal objetivo para el programa GENYCO es revertir la situación de insuficiencia diagnóstica, evitando la morbimortalidad asociada al subdiagnóstico y subtratamiento. Este programa centraliza la información familiar, provee el asesoramiento genético y el diagnóstico molecular cuando es necesario, y colabora con el seguimiento de los pacientes y su grupo familiar.

Según el decreto reglamentario de la Ley GENYCO (18.996) cada institución de atención sanitaria debe contar con médicos referentes del programa, y así facilitar la inclusión centralizada de los pacientes con HF en el registro nacional. La lista de referentes e instituciones se puede encontrar en la página web de la comisión cardiovascular, o consultando directamente al programa a través del correo: genyco@cardiosalud.org.

Tabla 20. Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota. Score Holandés.

Historia familiar		Puntuación
1. Familiar de primer grado con antecedentes de enfermedad coronaria o vascular prematura		1
2. Familiar de primer grado con cLDL > percentil 95 (mayor a 160 mg/dl*)		1
3. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal		2
4. Niños menores de 18 años con cLDL > percentil 95 (mayor a 130 mg/dl*)		2
Historia Personal		
1. Evidencia de enfermedad coronaria prematura		2
2. Evidencia de enfermedad vascular cerebral o periférica prematura		1
Examen Físico		
1. Xantomas tendinosos		6
2. Arco corneal < 45 años de edad		4
Laboratorio		
1. cLDL > 330 mg/dl		8
2. cLDL entre 250-329 mg/dl		5
3. cLDL entre 190-249 mg/dl		3
4. cLDL entre 150-189 mg/dl		1
Diagnóstico de Hipercolesterolemia Familiar		
Cierto	8 puntos	Ingresa a GENYCO para valoración y eventual estudio genético.
Probable	5-7 puntos	Ingresa a GENYCO para valoración y eventual estudio genético.
Posible	3-4 puntos	Se recomienda seguimiento.

*Valores sugeridos por el Programa GENYCO (Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular).

Resumen de evidencia y recomendaciones	
Recomendación débil Calidad de evidencia baja ⊕⊕⊖⊖	Sugerimos un estilo de vida saludable incluyendo dejar de fumar, plan nutricional, actividad física diaria, y la reducción del estrés.
Recomendación fuerte Alto nivel de evidencia ⊕⊕⊕⊕	Los pacientes con hipercolesterolemia familiar, son considerados de alto riesgo con indicación formal de tratamiento con estatinas desde la sospecha clínica. ^{10.11} Las estatinas han modificado el curso natural de la HF, cuanto más temprano se inicie, la supervivencia sin eventos vasculares es igualada al resto de la población. ¹⁰
Recomendación fuerte Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕⊖	Se debe lograr la reducción de un 50% de los valores de cLDL, siendo generalmente necesarias dosis altas de estatinas. ¹²
Recomendación fuerte Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕⊖	De no lograr los objetivos terapéuticos se podrá asociar ezetimibe. ¹³
Recomendación fuerte Calidad de evidencia baja ⊕⊕⊖⊖	En casos graves u homocigotos que presenten refractariedad a los tratamientos expuestos, se puede optar por la plasmaféresis de cLDL. Se recomienda en adultos con HF con cLDL > 300 mg/dl. Se sugiere el uso de inhibidores de PCSK9 (evolocumab, alirocumab) para pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota cuyo cLDL permanece por encima del objetivo a pesar de la terapia con la dosis máxima de estatinas tolerada.

Es fundamental la sospecha diagnóstica de esta patología con el fin de realizar un tratamiento precoz, pesquisa de aterosclerosis subclínica, evitar eventos mayores y detectar nuevos casos relacionados al índice.

Los pacientes con HF se consideran de alto riesgo CV, existiendo a su vez subgrupos de pacientes de muy alto riesgo CV (ECV establecida, DM). En estos casos, el objetivo terapéutico es más exigente. La asociación de estatinas con inhibidores de la PCSK9 permitiría lograr estos objetivos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Aguillo E. Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos y tratamientos actuales. Servicio de endocrinología y nutrición Hospital clínico universitario de Zaragoza, España. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52 (5):202-8.

2. Sacchi A, Olivares L, Leiro V. Xantomatosis y dislipoproteinemias. Servicio de dermatología Hospital Dr. Francisco Javier Muñiz. *Educación Médica Continua.* 2013: 174-182.

3. Alonso R, Perez de Isla L, Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial Hypercholesterolaemia Diagnosis and Management. *European Cardiology Review*. 2018 Aug; 13(1): 14-20.
4. Simon A, Escovar L, Vaucher A. Hipercolesterolemia Familiar. *Arch Med Int*. 2014; 36 (Supl.2):30-32.
5. Masana L, et al. Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar. *Clin Invest Arterioscl*. 2013.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.07.005>.
6. Stoll M, Lorenzo M, Raggio V, Esperón P, Zelarayan M. Previniendo el infarto en el adulto joven: GENYCO, un registro nacional de Hipercolesterolemia familiar. *Rev Urug Cardiol*. 2011; 26: 16-26.
7. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implications for pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982; 66: 335-62.
8. Gibbons GH, Harold JG, Jessup M, et al. The next steps in developing clinical practice guidelines for prevention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1399–400.
9. Ley 18996. 7 de Noviembre de 2012.
10. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (2019). doi:10.1093/eurheartj/ehz455
11. Mata P, Alonso R, Gonzalez- Juanatey J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España. Documento de Consenso. *Aten Primaria* 2014.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015>
12. Genest J, Hegele R, Bergeron J, et al. CCS Guidelines and Position Statements Canadian Cardiovascular Society. Position Statement on Familial Hypercholesterolemia. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014; (30): 1471-1481.
13. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; 29:151-67.
14. Khera, A.V. et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89.
15. SO Beheshti, CM Madsen, A Varbo, BG Nordestgaard. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26; 75(20): 2553-2566. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.057.
16. Khera, A.V. et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–89

Dislipemias en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana.

El advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARV) ha modificado sustancialmente el perfil de morbimortalidad de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pasando de las complicaciones vinculadas a la inmunodepresión a las complicaciones de una infección crónica, controlable y tratable con una expectativa de vida similar a las personas VIH negativas en las que la enfermedad vascular aterotrombótica es más frecuente y precoz.¹

La dislipemia en pacientes con infección por el VIH es muy frecuente y se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular. Esto es debido, en parte, a un aumento de la inflamación y de la activación inmune vinculada a la infección crónica por el VIH, y en ocasiones al TARV utilizado.^{1, 2}

Las alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes con infección por VIH presentan características diferentes a las de la población general. Por un lado, el VIH aumenta la resistencia a la insulina. Por otro lado, el propio TARV puede inducir la aparición de dislipemia, pero además puede provocar interacciones con los fármacos hipolipemiantes. El patrón observado con más frecuencia en pacientes en TARV es el de la dislipemia aterogénica, caracterizada por cHDL bajo y TG elevados, acompañado de elevaciones variables de colesterol total CT y cLDL. Habitualmente este patrón se asocia a partículas de cLDL aterogénicas, densas y pequeñas.^{3, 4, 5, 6}

Son numerosos los datos que sugieren que la infección por el VIH se asocia a un aumento de la enfermedad cardiovascular. Por este motivo se deben evaluar los distintos FRCV como parte de la consulta médica, y de manera muy especial, en pacientes con tratamiento antirretroviral.^{5, 7} No existe suficiente evidencia para considerar cuál es el mejor método de análisis del riesgo en pacientes VIH positivos, entre las diferentes tablas disponibles diseñadas para esta población (ejemplo DAD) o para población general. Sin embargo, por practicidad, pueden utilizarse estas últimas reconociendo

que para pacientes VIH positivos en general subestimarán el RCV.⁸ Asimismo, se recomienda realizar screening de dislipemia en el paciente VIH, al momento del diagnóstico, previo al inicio del TARV y luego de forma anual.⁹

Los cambios en el estilo de vida, así como ajustar el plan de TARV a fármacos con menor efecto a nivel lipídico, pueden mejorar la dislipemia (para mayor información sobre el manejo de fármacos se sugiere ver Guía nacional de recomendaciones de tratamiento antirretroviral 2022).⁹

Hasta el momento, el enfoque para iniciar el tratamiento con estatinas en la población VIH positiva es similar a la población general, si bien, la mayoría de estos pacientes requieren tratamiento hipolipemiente para alcanzar las metas de lípidos.

Actualmente, el estudio REPRIEVE¹⁰ publicado recientemente, abre el debate de la necesidad de cambiar la práctica clínica, con un inicio precoz de estatinas, independientemente del nivel de lípidos. Este estudio, valoró el uso de estatinas (pitavastatina) en prevención primaria en pacientes con TARV estable, entre 40 y 75 años con riesgo cardiovascular bajo-intermedio evidenciando una reducción del 35% de eventos cardiovasculares graves con un discreto aumento de los síntomas musculares y de los nuevos casos de diabetes.

Una limitación del estudio es que no consigue incluir a pacientes con condiciones especiales que clásicamente están aumentadas en el grupo de personas con VIH, como son la infección crónica por hepatitis C, el consumo de alcohol y otras sustancias o pacientes con patología psiquiátrica. Grupos en donde las estatinas podrían tener más interacciones, más riesgo de efectos secundarios o incluso estar contraindicadas.

Incorporar efectivamente esta robusta evidencia en la práctica clínica requiere considerar también algunas limitantes como

el aumento del número de comprimidos con la consiguiente carga e impacto en la adherencia, lo que choca con el camino actual del tratamiento del VIH que es hacia la simplificación, con comprimidos únicos y coformulados.

Diferentes tipos de estatinas pueden tener diferentes interacciones con el TARV por lo que se recomienda el chequeo de las mismas previo al inicio (Tabla 20).

Tabla 20. Principales interacciones de los fármacos antirretrovirales con las estatinas

● No Coadministrar ■ Posible Interacción ▲ Posible Interacción Débil ◆ Sin Interacción Esperada

	3TC	ABC	CAB/RPV (LA)	DRV/r	DTG	EFV	ETR	FTC/TAF	FTC/TDF	LPV	NVP	RAL	TDF	ZDV
Atorvastatina	◆	◆	◆	■	◆	■	▲	◆	◆	■	▲	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Fenofibrato	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Pitavastatina	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rosuvastatina	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	◆
Simvastatin	◆	◆	◆	●	◆	■	■	◆	◆	●	■	◆	◆	◆

Tomado de HIV Drug Interactions, University of Liverpool. Traducido por Fundación Huésped disponible en: <https://interaccioneshiv.huesped.org.ar> (se recomienda chequear cada interacción ya que al clicar en un símbolo se obtendrá información adicional)

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- ronda F. Riesgo vascular en pacientes con infección crónica por el VIH: controversias con implicaciones terapéuticas, clínicas y pronósticas. *Enferm Infecc. Microbiol. Clin.* 2004; 22:40-5.
- Dube MP, Sprecher D, Henry WH, Aberg JA, Torriant FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS for the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clinical Infection Disease* 2000; 31: 1216-1224.
- GlassTR, Ungsedhapand C, Wobers M R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, Bernasconi E, Cavassini M, Hirschel B, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006; 7: 404-410.
- Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibratos for the treatment of hyperlipidemia in HIV- infected patients receivng HAAART. *AIDS* 2003; 17:404-410.
- Myerson M. Lipid Managemet in Human Immunodeficiency Virus. *Endocrinol MetabClinNA* 45(2016)141-169.
- Currier JS. Management of cardiovascular risk (including dyslipidemia) in the HIV- infected patient. In: UpToDate, Bartlett JG (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
- Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Stheperd MD, Sibel JA, The AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine Practice* 2012; vol 18(supp 1)1-78.
- Rodriguez R, Galindo Puerto MJ, Chamorro E. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Recomendaciones de GEAM, SPNS y GeSIDA sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH. Disponible <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas 2017>
- Guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral 2022 Ministerio de Salud Pública, República Oriental del Uruguay, noviembre de 2022. Disponible en:

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-recomendaciones-tratamiento-antirretroviral>

26. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, Overton ET, Malvestutto CD, Bloomfield GS, Currier JS, Martinez E, Roa JC, Diggs MR,

Fulda ES, Paradis K, Wiviott SD, Foldyna B, Looby SE, Desvigne-Nickens P, Alston-Smith B, Leon-Cruz J, McCallum S, Hoffmann U, Lu MT, Ribaudó HJ, Douglas PS; REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-699. doi: 10.1056/NEJMoa2304146.

Dislipemia en la mujer en edad reproductiva

Para la mujer en edad reproductiva el mejor momento para hacer el screening o tamizaje de dislipemia es antes del embarazo o lo más precoz al inicio del mismo.

Las concentraciones séricas de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) aumentan un 30 % aproximadamente en forma fisiológica

durante el embarazo.¹ Los rangos informados en los diferentes estudios se muestran en la tabla 1.² Dado que este aumento es fisiológico y en la gran mayoría de las pacientes no se observa ninguna complicación clínica, no está indicado el tratamiento farmacológico.³

Tabla 1. Valores de perfil lipídico en embarazadas (2do y 3er trimestre) modificado de (2)

	CT (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)
2 do trimestre (p97,5)	347	235	118	265
3 er trimestre (p 97,5)	374	269	120	421

CT: colesterol total TG triglicéridos

Hipertrigliceridemia durante el embarazo

Como ya se mencionó, el nivel de TG aumenta durante el embarazo en forma fisiológica sin que esto tenga repercusión clínica.¹ Excepcionalmente, pueden producirse aumentos severos, cuyas complicaciones más importantes pueden ser la pancreatitis aguda, el síndrome de hiperviscosidad y la preeclampsia. En la pancreatitis aguda durante el embarazo, la hipertrigliceridemia (HTG) se reconoce como responsable de más de la mitad de los casos. Este riesgo es mayor cuando los valores de triglicéridos superan los 1000 mg/dL.^{10,11}

Una proporción de estas pacientes pueden padecer una HTG preexistente conocida, pero

muchas de ellas se presentarán por primera vez durante el embarazo.

La identificación temprana de mujeres en riesgo de HTG gestacional es esencial e idealmente debería suceder en la etapa preconcepcional. Se aconseja solicitar perfil lipídico en forma pregestacional o lo más precoz posible durante el embarazo, a las pacientes con dislipemia previa conocida o con alto riesgo de presentarla (pacientes que presenten antecedentes de pancreatitis y aquellas con antecedentes familiares de HTG)¹²

Tratamiento farmacológico

En las pacientes con deseo concepcional o embarazadas con alto riesgo vascular (prevención secundaria, hipercolesterolemia familiar o riesgo CV calculado muy alto o

Hipercolesterolemia

Las pacientes que reciben tratamiento con estatinas para la HCT previo al embarazo, idealmente deberían suspender tres meses antes de la concepción. Sin embargo, en las pacientes con un riesgo muy alto de sufrir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular, así como las que tiene hipercolesterolemia familiar homocigótica o enfermedad cardiovascular establecida, se requiere tomar decisiones individuales basadas en el balance riesgo-beneficio.³

La contraindicación de estatinas durante el embarazo se basaba en reportes de teratogenia en modelos animales y reporte de casos aislados que quedaron refutados por dos metaanálisis recientes realizados con estudios poblacionales con pacientes con exposición inadvertida a estatinas durante el primer trimestre del embarazo, sin reportarse teratogenia.^{4, 5, 6}

En los últimos años se han realizado varios ensayos sobre el uso pravastatina durante el embarazo con el objetivo de disminuir el riesgo de preeclampsia y para síndrome antifosfolípido refractario.^{7, 8} Si bien estos

Hipertrigliceridemia

No existen guías de práctica clínica para el tratamiento de la HTG durante el embarazo, y la mayoría de las recomendaciones provienen de reportes de casos. Wong et al propusieron una estrategia de manejo que incluye un abordaje por parte de un equipo multidisciplinario, una dieta baja en grasas y carbohidratos de bajo índice glucémico con apoyo nutricional (reemplazo por ácidos grasos omega 3 y triglicéridos de cadena media según sea necesario), con precaución para evitar la deficiencia de ácidos grasos esenciales.¹³

crítico) o HTG severa, se recomienda seguimiento en un centro terciario por experto en lípidos y/o en medicina materno-fetal

estudios arrojaron buenos resultados y con un buen perfil de seguridad cuando se utiliza la misma luego de la semana 12 de gestación, su indicación queda reservada para estas situaciones puntuales y no para el tratamiento de hipercolesterolemia, manteniéndose la recomendación de la suspensión de las estatinas previa al embarazo.

En cuanto al tratamiento con ezetimibe y ácido nicotínico existen reportes de daños en animales. Sobre el tratamiento con inhibidores PCSK-9 no se disponen de datos de seguridad durante el embarazo y lactancia, por lo que su uso es desaconsejado.¹

En situaciones en que es necesario realizar tratamiento farmacológico durante el embarazo y/o lactancia puede valorarse el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares dado que no tienen absorción sistémica. La colestiramina es una opción, pero esta disminuye también la absorción de otras vitaminas, por lo que deben ser suplementadas durante su uso.⁹

El tratamiento farmacológico de la HTG durante el embarazo debe realizarse considerando también el balance riesgo-beneficio. En una revisión sistemática publicada recientemente se plantea el uso de ácidos omega 3 y dieta baja en grasas como primera línea de tratamiento cuando los valores de TGL son mayores a 500 mg/dl. Si esta no es efectiva o la HTG es severa (mayor a 1000 mg/dL), debe considerarse el uso de fibratos.¹⁴ Los fibratos disminuyen las concentraciones de TGL en un 40 - 60% y aumentan los niveles de HDL. Desde el punto de vista de la seguridad, existen casos

reportados de uso de fibratos durante el embarazo, sin haberse observado efectos deletéreos maternos o fetales. La ecuación riesgo beneficio habilita su indicación en situaciones de gravedad. Dentro de estos, se prefiere el gemfibrozilo dado que no ha mostrado efectos teratogénicos en humanos ni en animales, cuando se utilizaron a dosis elevadas.¹⁵

La aféresis terapéutica se reserva para pacientes con síntomas de pancreatitis e HTG

mayor 500 mg/dl o para pacientes asintomáticas con HTG muy severas donde la terapia farmacológica no ha logrado disminuir el valor de TGL a valores en rango de seguridad.¹⁴

La experiencia documentada sugiere que la aféresis terapéutica ha sido efectiva. En nuestro medio existen reportes de su uso en embarazadas con resultados exitosos con este tipo de terapia.^{12, 16}

Recomendaciones

Se debe realizar tamizaje de dislipemia en las mujeres en edad reproductiva, de acuerdo a los factores de riesgo establecidos por esta guía.

- El mejor momento para realizar el tamizaje de dislipemia es antes del embarazo o si esto no es posible al inicio de la gestación.
- En pacientes que venían recibiendo estatinas y se programa un embarazo se aconseja suspender el tratamiento previo a la concepción. Su uso inadvertido no es indicación de interrupción del embarazo.
- Para las mujeres con deseo concepcional o embarazadas con alto riesgo vascular (prevención secundaria, hipercolesterolemia familiar o riesgo CV calculado muy alto o crítico) o con HTG severa, se sugiere seguimiento en centro terciario por un experto en lípidos y/o medicina materno fetal.
- En caso muy particulares en que se requiera utilizar un fármaco hipolipemiante debe considerarse el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares.
- La hipertrigliceridemia severa supone un riesgo elevado de pancreatitis por lo que se aconseja realizar dieta baja en grasas y carbohidratos de bajo índice glucémico con apoyo nutricional.
- De requerirse tratamiento farmacológico para HTG debe valorarse riesgo- beneficio. Se recomienda tratamiento combinado con omega 3 y dieta en pacientes con TG >500 mg/dl. En caso de no ser efectivo o TG mayores a 1000 mg/dl se podrá considerar el uso de gemfibrozilo y/o aféresis terapéutica en caso de pancreatitis o con HTG muy severas.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Mauri M, et al. Dislipemias y embarazo, una puesta al día. Clin Investig Arterioscler. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.002>
2. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Jank A, Thiery J, Kiess W, Stepan H. Reference intervals of serum lipids in the second and third trimesters of pregnancy in a Caucasian cohort: the LIFE Child study. Arch Gynecol Obstet. 2019 Dec;300(6):1531-1539. doi: 10.1007/s00404-019-05342-2. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31667609

3. Angela Bianco MD (2023). Maternal adaptations to pregnancy: Gastrointestinal tract. Uptodate. Consultado 20 enero 2024. <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-gastrointestinaltract>
4. Tingxi Wu, Yanfeng Shi, Bin Zhu, Dandan Li, Zhe Li, Zhigang Zhao & Yang Zhang (2023) Pregnancy-related adverse events associated with statins: a real-world pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System

(FAERS), Expert Opinion on Drug Safety, DOI: [10.1080/14740338.2023.2251888](https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2251888)

5. Kusters DM, Hassani Lahsinoui H, van de Post JA, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Mar; 10(3): 363-78.
6. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jun; 36(6): 506-509
7. Mészáros B, Veres DS, Nagyistók L, Somogyi A, Rosta K, Herold Z, Kukor Z and Valent S (2023) Pravastatin in preeclampsia: A meta-analysis and systematic review. *Front. Med.* 9:1076372.doi: 10.3389/fmed.2022.1076372
8. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rouso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest.* 2016 Aug 1;126(8):2933-40. doi: 10.1172/JCI86957. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27454295; PMCID: PMC4966313.
9. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, La Forge R, Daniels SR, Wilson DP, Morris PB, Wild RA, Grundy SM, Daviglius M, Ferdinand KC, Vijayaraghavan K, Deedwania PC, Aberg JA, Liao KP, McKenney JM, Ross JL, Braun LT, Ito MK, Bays HE, Brown WV, Underberg JA; NLA Expert Panel. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol.* 2015 Nov-Dec; 9(6 Suppl): S1-122.e1.
10. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2012 Aug;97(8):2589-96. doi: 10.1210/jc.2012-1250.

11. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):984-91. doi: 10.1038/ajg.2009.27.
12. Vuan, F., Marcalain, V., Rodríguez, L., Pedrozo, L., Pazos, G., Sanchez, F., Zubiaurre, V., & Sosa, L. (2022). Hipertrigliceridemia severa durante el embarazo. *Revista Uruguaya De Medicina Interna*, 7(3), 53–57. Recuperado a partir de <https://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/article/view/186>
13. Izquierdo-Ortiz MJ, Abaigar-Luquin P. Hipertrigliceridemia severa: Tratamiento con plasmaféresis. *Nefrología (Madr.)* 2012; 32(3): 417-418
14. Gupta M, Liti B, Barrett C, Thompson PD, Fernandez AB. Prevention and Management of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis During Pregnancy: A Systematic Review. *Am J Med.* 2022 Jun;135(6):709-714. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.12.006
15. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S, Altay-Dadin S, et al. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 May;287(5):839-43. doi: 10.1007/s00404-013-2786
16. Echeverría C, Zubiaurre V, Coppola F, Oholeguy P, Sosa L. Embarazo e Hipertrigliceridemia familiar: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Soc Obstet Ginecol.* 2020; (99) 18-21

Manejo de la dislipemia en personas ancianas

Es sabido que el envejecimiento se relaciona con un aumento de la morbilidad y mortalidad en general. La enfermedad cardiovascular tiene un importante peso como causa de mortalidad en esta población.

Al momento de evaluar y tratar la dislipemia en personas adultas mayores (≥ 65 años de edad) debemos recordar que no se trata de una población homogénea, en particular teniendo en cuenta factores como su estado general de salud, la comorbilidad, así como

por la presencia de fragilidad y síndromes geriátricos. Estas características individuales hacen que deban de ser considerados como una población especial en las recomendaciones sobre el manejo de las dislipemias, requiriendo un abordaje personalizado no basado en la edad cronológica, sino en las características propias de cada individuo.

Hasta los 74 años las directivas de evaluación y tratamiento no varían con relación a las

personas más jóvenes, pero a partir de los 75 años las principales guías clínicas sugieren que las intervenciones sean basadas en los parámetros antes mencionados.

Las personas mayores de 74 años presentan ciertas características que determinan que deban ser consideradas como una población especial en las recomendaciones sobre el manejo de las dislipemias. Puntos a recordar:

- Los grandes estudios randomizados que han demostrado los beneficios de las estatinas tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular incluyen pocos pacientes de este rango etario.
- Las distintas tablas de estimación del riesgo cardiovascular son diseñadas para personas menores de 75 años.
- La prevalencia de comorbilidad, polifarmacia y fragilidad son elevadas en esta población con el consiguiente aumento del riesgo de efectos adversos de los hipolipemiantes.
- La comorbilidad como marcador de mortalidad pierde peso en relación la fragilidad y al estado funcional al momento de determinar la expectativa de vida.

- La infrautilización de los hipolipemiantes en los ancianos, y en especial en aquellos con mayor riesgo cardiovascular y de muerte aumenta según aumenta la edad.

- El concepto de fragilidad es fundamental al momento de identificar a los pacientes más susceptibles a resultados adversos al ser un eficaz indicador de discapacidad, pérdida de independencia, hospitalización, y muerte, mucho más fiable que la comorbilidad o la presencia de FRCV.¹

- La fragilidad también se asocia con el fenómeno de “epidemiología inversa”, donde los factores de riesgo tradicionales se asocian negativamente con resultados adversos en este grupo etario. El mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en los ancianos está presente en sujetos con bajo colesterol y/o bajo IMC, lo que resulta en una relación en “J” entre el colesterol y el riesgo coronario.²

Siguiendo el criterio por otras guías clínicas sobre el tema se plantean las siguientes preguntas para guiar las recomendaciones.³

¿Hasta cuándo realizar tamizaje de dislipemia en la persona anciana?

La decisión siempre debe ser basada en el juicio clínico.

Diferentes guías internacionales recomiendan la detección de dislipemia en todos los adultos hasta los 75 años,

independientemente del riesgo de enfermedad cardiovascular y en adultos mayores de 75 años con múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

¿Debe tratarse con estatinas a los pacientes añosos para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular?

Si bien de los distintos trabajos científicos surge que hay una relación entre colesterol elevado y enfermedad coronaria en

pacientes añosos, la significación de la misma es mayor a valores muy elevados de colesterol (mayores de 309 mg/dl de

colesterol total) y disminuye a medida que se envejece, siendo no significativa a partir de los 80 años.^{4,5}

Incluso en una revisión de estudios con pacientes octogenarios se concluyó que por debajo de ciertos niveles de colesterol total (210 mg/dl) habría un aumento de mortalidad, siendo ideal cifras de 232 mg/dl.⁶

En lo que respecta al uso de estatinas en la prevención primaria un metaanálisis de pacientes mayores de 65 años no mostró diferencias en lo que respecta a mortalidad total y cardiovascular, reduciéndose en los tratados con estatinas el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.^{7,8}

Cuanto mayor el riesgo asociado, sobre todo en diabéticos, mayor es el beneficio de las estatinas según los resultados de otro estudio retrospectivo de cohortes en mayores de 75 años, en este estudio el tratamiento con estatinas no se asoció a reducción de mortalidad por cualquier causa ni a enfermedad aterosclerótica cardiovascular.⁹

Por lo anterior surge la necesidad de realizar estudios randomizados para definir la indicación de estatinas en la prevención primaria cardiovascular en ancianos.

El beneficio clínico neto de las estatinas no es significativo en caso de pacientes con expectativa de vida menor a 5 años.

Recomendación

GEG

Considerar en personas ancianas estatinas en prevención primaria cardiovascular teniendo en cuenta el RCV y asociación con DM.

Definir indicación en forma individualizada

Enfatizar en expectativa de vida, comorbilidad, polifarmacia y opinión del paciente

¿Está indicado el tratamiento con estatinas en pacientes añosos con enfermedad previa cardiovascular?

En ancianos con enfermedad cardiovascular establecida se ha demostrado el beneficio del uso de estatinas con reducción de la mortalidad total y por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, y de accidente cerebrovascular.^{10,11}

En esta población son más frecuentes los efectos adversos de las estatinas como desarrollo de diabetes y elevación de transaminasas.¹²

Recomendación	
GEG	<p>Se recomienda el uso de estatinas en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en ancianos, con los mismos objetivos terapéuticos que en poblaciones más jóvenes.</p> <p>Se sugiere previo a su inicio considerar expectativa de vida, comorbilidades y opinión del paciente.</p>

¿Se debe suspender el tratamiento con estatinas en paciente añosos?

No hay evidencia científica al respecto. Las dosis elevadas de estatinas deben usarse con gran precaución en esta población fundamentalmente debido a la comorbilidad y a las reacciones adversas que puede determinar la interrupción de la terapia y en los que la evidencia es limitada.^{13,14}

Se sugiere suspender el tratamiento en caso de expectativa de vida menor de un año, discapacidad física o síquica severa o en caso de cuidados paliativos. * También se recomienda su suspensión definitiva en caso de efectos adversos moderados o graves o en caso de requerirse tratamiento por otras afecciones con drogas que interactúen con estatinas potenciando su toxicidad.

Recomendación	
GEG	<p>Evaluar en forma periódica la aparición de diferentes situaciones * en cuyo caso no habría beneficio clínico neto de mantener tratamiento con estatinas.</p>

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- Hamilton-Craig I, Colquhoun D, Kostner K, Woodhouse S, d'Emden M. Lipid-modifying therapy in the elderly. *Vascular Health and Risk Management* 2015;11 251–263.
- CPG for Managing Dyslipidemia and Prevention of CVD. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2).
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e

- Igualdad. OSTEBA; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Disponible www.euskadi.eus/publicaciones
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370:1829-39.
- Iversen A, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly:

impact of age: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Intern Med.* 2009; 20:139-44.

6. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing.* 2010; 39:674-80.

7. Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3; 62(22):2090-9.

8. Kuoppala J, Lamminpaa A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2008; 44:2122-32.

9. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabratosa L, Blanch J, Marrugat J, Elosua R, Grau M, Elosua-Bayes M, García-Ortiz L, Garcia-Gil M. *BMJ.* 2018; 362: k3359. Epub 2018 Sep 5. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study.

10. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:37-45.

11. Morales C, Royuela M. Therapeutic Strategies. Cardiovascular risk and dyslipidemia in elderly and women. *Clin Investig Arterioscler.* 2013 Aug ;25(3):146-50.

12. Hilmer S, Gnjjidia D. Statins in older adults. *Australian Prescriber.* 2013; 36(3):79-82.

13. Liguori I. et al. Statins in cardiovascular prevention in the oldest-old. A black hole. *JGG,* 2017; 65:263-270.

14. Bødtker Mortensen M, Falk E. Primary prevention with statins in the elderly. *JACC.* VOL. 71, No.1, 2018:85

Dislipemia en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Las enfermedades autoinmunes sistémicas tienen mayor riesgo cardiovascular como consecuencia de una aterosclerosis asintomática y de rápida progresión, denominada aterosclerosis subclínica y acelerada, fenómenos particularmente presentes en pacientes con artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES)^{1, 2, 3}.

El desarrollo de aterosclerosis está relacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales, donde la respuesta inflamatoria sostenida podría tener un rol patogénico importante. La dislipemia presente en las enfermedades autoinmunes sistémicas, es un fenómeno multifactorial dependiendo entre otras cosas de la actividad inflamatoria de cada entidad y la dislipemia inducida por el uso de glucocorticoides.^{2, 3}

En enfermedades como vasculitis, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, AR, LES y síndrome antifosfolípido, es esencial lograr la disminución de la actividad para disminuir el riesgo cardiovascular (incluyendo las alteraciones inducidas en el perfil lipídico).⁴

El riesgo cardiovascular (con determinación del perfil lipídico) debe ser evaluado dentro de los primeros 6 meses de hecho el diagnóstico de la enfermedad autoinmune.

a) Las enfermedades autoinmunes sistémicas se asocian a la presencia de aterosclerosis subclínica y acelerada. La detección de la dislipemia debe implementarse sistemáticamente cada 12 meses.

b) Las indicaciones de tratamiento y las estrategias terapéuticas de las dislipemias a instituir en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, son las mismas que las establecidas para la población general.

En la evolución, el perfil lipídico debe evaluarse sistemáticamente cada 12 meses.⁴

Las recomendaciones incluidas en guías de diagnóstico y tratamiento de diferentes sociedades científicas, indican que los niveles de colesterol para iniciar tratamiento en personas con enfermedades autoinmunes, son los mismos que los propuestos para la población general con dislipemia.^{4, 5}

Una de las recomendaciones dirigidas a disminuir el riesgo cardiovascular y específicamente a disminuir los niveles de dislipemia, es la de lograr la remisión de la enfermedad utilizando glucocorticoides en la menor dosis posible y por el menor tiempo posible.^{4, 5} La dosis objetivo de prednisona en pacientes con LES es llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg/día (o menor si fuese posible).⁶

En pacientes con LES el tratamiento con hidroxiquina (siempre que no exista contraindicación para su administración), debe ser considerado también para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.⁴

Existe evidencia que demuestra el beneficio de la hidroxiquina en el control de la actividad del LES y de la AR, sumado al beneficio de mejorar el perfil lipídico con reducciones significativas en el colesterol total y la fracción LDL.^{7, 8, 9, 10}

Recomendaciones:

c) El control de la actividad de la enfermedad autoinmune es una de las estrategias para el control de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente en las alteraciones del perfil lipídico. Se recomienda la reducción de la dosis de glucocorticoides, así como el período de tiempo de utilización, si la situación clínica lo permite. En el caso del LES, la dosis objetivo de mantenimiento de prednisona es 5 mg/día.

d) En el caso de la AR y el LES, la utilización de hidroxiclороquina induce una disminución en los niveles de colesterol total y LDL

colesterol, contribuyendo además con la disminución de la dosis de prednisona utilizada como parte del tratamiento.

Recomendación	
GEG	Debe realizarse tamizaje de dislipemia en forma anual
GEG	Las indicaciones de tratamiento y las estrategias a instaurar son similares que las establecidas para la población general
GEG	Se recomienda la reducción de la dosis intermedia o elevada de glucocorticoides (mayores de 7.5mg/día de prednisona) así como el período de tiempo de indicación, si la situación clínica lo permite.
GEG	En el caso de la AR y el LES, la utilización de hidroxiclороquina induce una disminución en los niveles de CT y cLDL, contribuyendo además con la disminución de la dosis de prednisona utilizada como parte del tratamiento.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1) Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1492-502.

2) Escárcega RO, Lipinski MJ, García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Galvez-Romero JL, Cervera R. Inflammation and atherosclerosis: cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2018 Jul;17(7):703-708.

3) Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2008 Oct;121: S3-8.

4) Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and

musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: doi:10.1136/annrheumdis-2021-221733.

5) Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736 – 745.

6) EULAR recommendations session: SLE recommendations. EULAR congress 2023. 31 may – 3 june, Milan, Italy (<https://congress.eular.org/>).

7) Restrepo JE, Del Rincon L, Molina E, Battafarano DF, Escalante A. Use of Hydroxychloroquine Is Associated With Improved Lipid Profile

in Rheumatoid Arthritis Patients. J Clin Rheumatol. 2017 Apr;23(3):144-148.

8) Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, Sartorius JA, Kirchner HL, Dancea S, Bili A. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Apr;63(4):530-4.

9) Cairolì E, Rebelà M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic

lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. Lupus. 2012 Oct;21(11):1178-82.

10) Babary H, Liu X, Ayatollahi Y, Chen XP, Doo L, Uppaluru LK, Kwak MK, Kulaga C, Modjinou D, Olech E, Yoo JW. Favorable effects of hydroxychloroquine on serum low density lipid in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2018 Jan;21(1):84-92.

Glosario

Guía práctica clínica: GPC
Enfermedad cardiovascular: ECV
Enfermedades no transmisibles: ENT
Grupo elaborador de la guía: GEG
Enfermedad renal crónica: ERC
Virus inmunodeficiencia humana: VIH
Diabetes mellitus: DM
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:
EPOC
Enfermedad hipertensiva del embarazo: EHE
Colesterol total: CT
Colesterol HDL: cHDL
Triglicéridos: TG
Colesterol VLDL: c VLDL
Colesterol LDL: cLDL
Lipoproteína de densidad intermedia: IDL
Hipertensión arterial: HTA
Lipoproteína a: Lpa
Apolipoproteína B: Apo B
Riesgo cardiovascular: RCV
Presión arterial sistólica: PAS
Síndrome coronario agudo: SCA
Ataque cerebrovascular: ACV
Miembros inferiores: MMII
Factores de riesgo cardiovascular: FRCV
Hipertrigliceridemia: HTG
Valor calórico total: VCT
Índice de masa corporal: IMC
Ácidos grasos omega 3: Aomega 3
Ácidos grasos poliinsaturados: AGPI
Ácidos grasos monoinsaturados: AGMI
Alanina aminotransferasa: ALT
Aspartato aminotransferasa: AST
Creatinfosfoquinasa: CK
Filtrado glomerular: FG
Hipercolesterolemia familiar: HF
Tratamiento antiretroviral: TARV
Hemodiálisis: HD
Diálisis peritoneal: DP