



Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos*

sobre diagnóstico y tratamiento
de las dislipemias en adultos 2016

*Sociedad miembro de la *International Society of Atherosclerosis*

AUTORES

Gerardo Elikir, Alberto Cafferata, Alberto Lorenzatti, Carlos Cúneo, Laura Schreier, Graciela López, Gabriela Berg, Daniel Aimone, Juan Carlos Rivas, Bernardo Spitz, Walter Masson, Jorge Vilariño, Pablo Corral, José De Rosa, Eduardo Esteban; en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos.

Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos* sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos 2016

*Sociedad miembro de la *International Society of Atherosclerosis*

AUTORES

Gerardo Elikir¹ (Buenos Aires), Alberto Cafferata² (Buenos Aires), Alberto Lorenzatti³ (Córdoba), Carlos Cúneo⁴ (Salta), Laura Schreier⁵ (Buenos Aires), Graciela López⁶ (Buenos Aires), Gabriela Berg⁷ (Buenos Aires), Daniel Aimone⁸ (La Plata), Juan Carlos Rivas⁹ (Rosario, Santa Fé), Bernardo Spitz¹⁰ (Mendoza), Walter Masson¹¹ (Buenos Aires), Jorge Vilariño¹² (Venado Tuerto, Santa Fe), Pablo Corral¹³ (Mar del Plata), José De Rosa¹⁴ (Tucumán), Eduardo Esteban¹⁵ (Buenos Aires); en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos.

AFILIACIÓN

1. Médico especialista en Clínica médica y médico certificado en hipertensión arterial. Vicepresidente y ex presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Miembro de la *European Atherosclerosis Society* y de la Red iberoamericana de hipercolesterolemia familiar. Asesor y ex director del Consejo de aterosclerosis y trombosis de la Sociedad Argentina de Cardiología. Profesor del Instituto universitario René Favaloro y docente de la Facultad de Ciencias biomédicas de Universidad Austral **2.** Médico cardiólogo universitario. Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Ex secretario técnico del Consejo de epidemiología y prevención cardiovascular y miembro titular del Consejo argentino de hipertensión arterial de la Sociedad Argentina de Cardiología. Co-director de la Diplomatura en lípidos de la Universidad Barceló. Ex subdirector médico del Sanatorio Trinidad Mitre. Médico del Departamento de prevención del Sanatorio Finocchietto. Miembro titular de la Federación Argentina de Cardiología. **3.** Médico cardiólogo e Investigador Clínico. Fundador, miembro del Consejo científico asesor y ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Jefe del área de prevención cardiovascular del Departamento de Cardiología del Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Co-director del Instituto Médico DAMIC / Fundación Ruscalleda de Investigación, Docencia y Asistencia en Medicina. *Chairman* de la Federación regional para las Américas de la *International Atherosclerosis Society*. **4.** Médico cardiólogo. Miembro del Consejo científico asesor de la Sociedad Argentina de Lípidos. Master en nutrición y alimentación humana. Diplomado en ética en investigación clínica. Fundador y primer presidente del Comité de epidemiología y prevención de la Federación Argentina de Cardiología. **5.** Doctora en Bioquímica, profesora titular, directora del Departamento de bioquímica clínica y jefe del Laboratorio de lípidos y aterosclerosis del Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Secretaria de relaciones institucionales internacionales de la Sociedad Argentina de Lípidos. **6.** Bioquímica Especialista, coordinadora asistencial y docente del Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. **7.** Doctora en Bioquímica, profesora asociada en el Departamento de Bioquímica clínica, investigadora independiente de CONICET, en el Laboratorio de lípidos y aterosclerosis, Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. **8.** Médico especialista en Clínica médica. Docente de la Cátedra de Medicina interna de la Universidad Nacional de La Plata. Médico del Hospital de Berazategui y del Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce. Primer vocal titular y ex presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. **9.** Médico Clínico, experto en Lípidos. Ex concurrente de la *Johns Hopkins Lipid Clinic*. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Director de la Sección Lípidos del Sanatorio Parque y del Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR). **10.** Médico cardiólogo. Jefe del Departamento de cardiología del Hospital del Carmen de la OSEP de Mendoza. Revisor de cuentas titular de la Sociedad Argentina de Lípidos. **11.** Médico cardiólogo del Área de prevención cardiovascular y Clínica de lípidos del Hospital Italiano de Buenos Aires. Asesor del Consejo de epidemiología y prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Tesorero de la Sociedad Argentina de Lípidos. **12.** Médico cardiólogo. Miembro del Consejo científico asesor de la Sociedad Argentina de Lípidos. Prevención cardiovascular, Instituto FLENI. Profesor de Cardiología y Revisor superior universitario de la Universidad del Salvador. *Fellow* de la *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association*. **13.** Médico especialista en Medicina interna. Secretario de la Sociedad Argentina de Lípidos. Encargado del área lípidos del Instituto de Clínica Médica de Mar del Plata. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad FASTA. **14.** Médico especialista en Cardiología. Ex presidente del Comité de epidemiología y prevención de la Federación Argentina de Cardiología. Docente de posgrado en la carrera de Especialista en cardiología. Miembro del Consejo científico asesor de la Sociedad Argentina de Lípidos. **15.** Médico cardiólogo. Director de certificaciones y ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Miembro honorario de la Sociedad Argentina de Nutrición.

Sociedad Argentina de Lípidos

AUTORIDADES 2016

Presidente: Alberto Mario Cafferata

Vicepresidente: Gerardo Damián Elikir

Secretario: Pablo Corral

Tesorero: Walter Masson Suárez

Revisor de cuentas titular: Bernardo Spitz

Revisor de cuentas suplente: Darío Amoruso

Primer Vocal titular: Daniel Aimone

Segundo Vocal titular: Juan Patricio Nogueira

Primer Vocal suplente: Daniel Siniawski

Segundo Vocal suplente: Augusto Lavalle Cobo

Consejo científico asesor: Alberto Lorenzatti, Carlos Cúneo, Jorge Vilariño, José De Rosa

Secretaría de relaciones institucionales internacionales: Laura Schreier

Secretaria ejecutiva: Andrea Yorio

Este documento fue preparado por la Sociedad Argentina de Lípidos para ayudar al médico en la evaluación inicial, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con dislipemias. El mismo no pretende reemplazar el juicio clínico del profesional, quien en definitiva está a cargo de la atención de los pacientes.

Abreviaturas

apoA-I: apolipoproteína A-I

apoB: apolipoproteína B-100

apoE: apolipoproteína E

c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

c-VLDL: colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad

DM: diabetes mellitus

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica

FRC: factores de riesgo cardiovascular

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HF: hipercolesterolemia familiar

IAM: infarto agudo de miocardio

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia

LDL: lipoproteínas de baja densidad

Lp(a): lipoproteína(a)

RCV: riesgo cardiovascular

SM: síndrome metabólico

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

Índice

1. Introducción	7
1.1. Metodología de elaboración de las guías	7
1.2. Dislipemias y aterosclerosis	7
1.2.1. Aterosclerosis	8
1.2.2. Lipoproteínas aterogénicas: su estimación a través del colesterol no HDL	8
1.2.3. Niveles bajos de c-HDL	9
1.2.4. Triglicéridos	9
2. Estudios y diagnósticos	9
2.1. El laboratorio clínico en el diagnóstico de las dislipemias	9
2.1.1. Variables pre analíticas	9
2.1.2. Variables analíticas	10
2.1.3. Índices	10
2.2. Estudios genéticos	11
2.3. Evaluación del riesgo	11
3. Escenarios clínicos	12
3.1. Menopausia	12
3.2. Dislipemias secundarias	13
3.2.1. Hipotiroidismo	13
3.2.2. Colestasis	14
3.2.3. Dislipemias secundarias a otras drogas	15
3.3. Enfermedad renal	15
3.4. Síndrome metabólico y diabetes mellitus	16
3.4.1. Síndrome metabólico	16
3.4.2. Diabetes mellitus	16
3.5. Dislipemias en el paciente con VIH	18
4. Tratamiento	17
4.1. Consideraciones generales	17
4.1.1. ¿Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento hipolipemiante?	18
4.1.2. Modificaciones del estilo de vida	18
4.2. Intolerancia a los fármacos hipolipemiantes	18
4.2.1. Miopatías: su relevancia	19
4.3. Tratamiento de hipercolesterolemia	21
4.3.1. Estatinas	21
4.3.2. Ezetimibe	22
4.3.3. Tratamiento combinado	22
4.4. Tratamiento de hiperlipemia mixta y disminución de c-HDL (“riesgo residual”)	23
4.5. Tratamiento de hipertrigliceridemia severa	23
4.5.1. Ácidos grasos Omega 3	23

4.5.2. Fibratos	23
4.5.3. Niacina	24
4.5.4. Otras modalidades terapéuticas	24
4.6. Tratamiento de alteración aislada de HDL	24
4.7. Algoritmos terapéuticos	25
5. Conclusiones	27
6. Bibliografía	28

1. Introducción

1.1. Metodología de elaboración de las guías

La elaboración de estas guías comenzó como una propuesta interna de la Comisión directiva de la Sociedad Argentina de Lípidos, quien convocó al panel de redacción de guías de la Sociedad y designó un Comité de dirección compuesto por un director, un secretario y tres coordinadores y un Comité de redacción distribuidos en tres áreas temáticas, cada una integrada por tres panelistas. Se elaboró un temario y se distribuyó entre los autores, quienes redactaron un borrador de cada uno de los temas a su cargo. Se realizó una reunión plenaria presencial el 17 de septiembre de 2015 en Buenos Aires, donde se discutieron los borradores, y cada área temática integró los borradores en un documento que recogió las opiniones relacionadas con cada tema discutido y se ensamblaron los documentos de cada área temática en un texto general. Luego, el comité de redacción se reunió por separado para darle la forma y el formato adecuados al texto, el cual se distribuyó entre todos los miembros para su discusión plenaria a distancia. Por último, se elaboró el documento final, el cual fue sometido a aprobación por todos los miembros participantes.

Esta guía práctica se basa en el “Instrumento AGREE para la evaluación de la calidad de las Guías de Práctica Clínica” (http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf). Las Guías de Práctica Clínica son un conjunto de “recomendaciones desarrolladas en forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica”.

Estas Guías de la Sociedad Argentina de Lípidos dan un marco local de referencia para las recomendaciones generales; pueden utilizarse para orientar acciones y servir de apoyo a la comunicación entre los médicos y los pacientes. No incluimos recomendaciones basadas en análisis de costo efectividad, los cuales dependen de las características de la población involucrada y de los costos de las intervenciones; la evidencia es escasa y los resultados obtenidos en una población pueden no aplicarse a otra.

1.2. Dislipemias y aterosclerosis

Las dislipemias son el factor de riesgo individual más relevante para el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica.¹ La declaración de las Naciones Unidas sobre enfermedades no transmisibles propone como objetivo para el 2025 disminuir el 25 % la enfermedad aterosclerótica prematura y, para eso, su meta es reducir el 20 % los niveles altos de colesterol total. Con la intención de lograr el objetivo propuesto, se han desarrollado diversas herramientas y en los últimos años se han publicado nuevas guías elaboradas por diferentes sociedades científicas para orientar el diagnóstico y tratamiento de las dislipemias a los fines de la prevención cardiovascular.²⁻⁶ Si bien en las últimas dos décadas los países desarrollados han logrado disminuir entre un 8 % y un 10 % los niveles de colesterol, con notable reducción de los eventos coronarios, todavía sigue manteniéndose alarmantemente elevada la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC) como dislipemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus, entre otros, y de comportamientos poco saludables (tabaquismo, sedentarismo, sobrepeso y otros), especialmente, en los países de ingresos bajos o medios, a pesar de los esfuerzos destinados a modificar el estilo de vida y/o incrementar el uso de fármacos cardiovasculares.

Los lípidos que circulan por la sangre, colesterol, triglicéridos, fosfolípidos lo hacen unidos a proteínas, constituyendo macromoléculas complejas denominadas lipoproteínas. De esta manera, sustancias insolubles como los lípidos pueden ser transportadas en el medio acuoso de la sangre.

En cada una de las lipoproteínas se encuentran todos los lípidos antes mencionados, aunque en diferentes proporciones. Las lipoproteínas se pueden clasificar de acuerdo a diferentes criterios; el más utilizado es la densidad y por medio de este criterio se reconocen lipoproteínas de muy baja (VLDL), intermedia (IDL), baja (LDL) y alta (HDL) densidad. Las lipoproteínas intermedias forman parte del conjunto

de remanentes de VLDL y están constituidas por partículas en diferentes estados de degradación que van perdiendo progresivamente sus triglicéridos a medida que circulan en el plasma por efecto de la lipólisis intravascular, pero manteniendo su contenido de colesterol. Así, la composición relativa de triglicéridos y colesterol (y apoproteínas) difiere en cada clase de lipoproteína.

La composición, funciones y metabolismo de cada una de estas partículas son variables. Mientras que las LDL contienen principalmente colesterol y apolipoproteína B (apoB), las VLDL transportan principalmente triglicéridos (45 %) y las IDL, triglicéridos y colesterol en similares proporciones. Además de apoB, estas lipoproteínas contienen otras proteínas características, como son las apoCII y apoE, respectivamente. En cuanto a las HDL, el componente proteico (principalmente apoA-1, aunque también contiene otras proteínas) representa el 50 % de la partícula y el componente lipídico se reparte entre fosfolípidos y colesterol.

De características peculiares es la lipoproteína(a) [Lp(a)], la cual está constituida por una partícula de LDL a la cual va unida una molécula de apoproteína(a) y se sabe que concentraciones elevadas de Lp(a) se asocian a riesgo aumentado de enfermedad coronaria y vásculo-encefálica.⁷ Dado que existen problemas de estandarización metodológica para su cuantificación, no se recomienda su determinación en población general, si bien el conocimiento de sus niveles podría ayudar a refinar la evaluación de personas, especialmente, aquellas con riesgo cardiovascular (RCV) intermedio.

1.2.1 Aterosclerosis

El número de partículas aterogénicas es un determinante mayor del desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y la reducción de su cantidad es la primera línea de tratamiento.

El colesterol que se encuentra en las placas de ateroma proviene de las lipoproteínas con apoB, tanto de las LDL y la Lp(a) como de las lipoproteínas ricas en triglicéridos: VLDL, sus remanentes e IDL. La mayor parte del colesterol que se deposita en las arterias es aportado por las LDL. Por esta razón, se suele dar más importancia a los niveles de colesterol transportado por dichas partículas (c-LDL). El papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos está bajo investigación: los quilomicrones y las VLDL grandes no parecen ser aterogénicos, más bien las altas concentraciones de estas partículas pueden causar pancreatitis. En cambio, en el proceso aterogénico intervienen los remanentes de estas lipoproteínas, ricas en triglicéridos, ya que pueden atravesar el endotelio y ser captadas rápidamente por los macrófagos en el espacio subendotelial sin necesidad de modificación previa. En situaciones en las que los triglicéridos están elevados, como ocurre en diabetes mellitus (DM), obesidad o síndrome metabólico (SM), este mecanismo de aterogénesis es cuantitativamente muy importante.

1.2.2. Lipoproteínas aterogénicas: su estimación a través del colesterol no HDL

Existe una manera útil y práctica de evaluar en forma más completa el potencial aterogénico de las lipoproteínas, que es el cálculo del colesterol no HDL.⁸ Para efectuarlo se sustrae del colesterol total, el cual representa la suma del colesterol transportado por todas las lipoproteínas, la concentración del colesterol de HDL, la única lipoproteína que no posee apoB y que es de naturaleza antiaterogénica.

$$\text{Colesterol no HDL} = \text{colesterol total} - \text{c-HDL}$$

El colesterol no HDL corresponde al colesterol transportado por todas las lipoproteínas aterogénicas, las cuales contienen apoB: LDL, VLDL, IDL, remanentes de VLDL, remanentes de quilomicrones y Lp(a). Este enfoque más integral considera tanto al colesterol proveniente de las LDL como al colesterol de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

En este cálculo también queda incluido el colesterol transportado por la Lp(a), aunque su aporte cuantitativo al colesterol total no es significativo. Para discriminar la real contribución de esta partícula al RCV debe determinarse su concentración por métodos inmunológicos que detecten la apolipoproteína(a) y expresar su cantidad como concentración de apo(a) o como masa total de Lp(a).

El colesterol no HDL es mejor predictor de RCV que el nivel de c-LDL, particularmente en pacientes que han tenido un evento por ECVA.⁹ Este hecho señala que, para el cumplimiento de los objetivos del tratamiento hipolipemiante, es importante considerar tanto los niveles de c-LDL como los de colesterol no HDL.

Sobre este tema, la Sociedad Argentina de Lípidos elaboró un documento referido a riesgo residual, el cual puede ser consultado para más detalles (www.lipidos.org.ar).

1.2.3. Niveles bajos de c-HDL

Los niveles bajos de c-HDL están asociados en forma independiente al RCV y esta asociación es aún más fuerte que con c-LDL. Los niveles de c-HDL menores de 40 mg/dL en hombres y de 45 mg/dL en mujeres pueden ser considerados un marcador de RCV incrementado. Sin embargo, recientes estudios de randomización mendeliana han puesto en duda su papel causal.¹⁰

1.2.4. Triglicéridos

Los estudios muestran claramente que los niveles elevados de triglicéridos se asocian con aumento del RCV, pero su contribución al riesgo es menor que la hipercolesterolemia.¹¹

La combinación de niveles moderadamente elevados de triglicéridos con niveles bajos de c-HDL es muy común en pacientes con DM2, obesidad abdominal y resistencia a la insulina. Este patrón lipídico se asocia con la presencia de LDL pequeñas y densas y de partículas remanentes. En este subgrupo de pacientes con cantidades excesivas de lipoproteínas aterogénicas, la reducción de los niveles de triglicéridos podría ser una alternativa para disminuir el RCV.¹²

La hipertrigliceridemia moderada se asocia a mayor incremento del RCV que la hipertrigliceridemia severa. En esta última situación hay mayor riesgo de pancreatitis aguda y, por ende, el tratamiento está orientado a prevenir esta devastadora consecuencia (**ver “Tratamiento de hipertrigliceridemia severa”**).

2. Estudios y diagnósticos

2.1. El laboratorio clínico en el diagnóstico de las dislipemias

El diagnóstico de las dislipemias es bioquímico y clínico. El laboratorio clínico debe armonizar todos sus procedimientos para un correcto diagnóstico bioquímico que permita valorar el riesgo cardiovascular, asegurar exactitud y precisión en las medidas y estar preparados para los cambios que surgen de la medicina basada en la evidencia.

Los laboratorios de bioquímica clínica que realizan el diagnóstico bioquímico de las dislipemias, deberían estar en contacto con un sistema de control de calidad externo que les permitiera estandarizar los procesos y asegurar la exactitud o veracidad de los resultados en el tiempo. Tanto la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio Clínico, como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, a través de sus Comités de Lípidos, trabajan en forma continua en la elaboración de políticas para el aseguramiento de la calidad.

La evaluación de las dislipemias comienza con un perfil de lípidos en ayunas, compuesto por colesterol total, triglicéridos, c-HDL, c-LDL y la relación colesterol total / c-HDL. Como ya se ha mencionado (**ver “Lipoproteínas aterogénicas”**), el cálculo del colesterol no HDL permite estimar el contenido de colesterol de las lipoproteínas con apoB. Este cálculo no agrega costos, no necesita de ayuno y es de utilidad para establecer el objetivo terapéutico primario en las hipertrigliceridemias.

2.1.1. Variables pre-analíticas

Existe variación intraindividual en los niveles de lípidos: para el colesterol total se estima entre el 5 % y el 10 % y para los triglicéridos >20 %. Los niveles lipídicos pueden verse afectados por factores relacionados

con el medio ambiente, la dieta, la actividad física y las variaciones estacionales. Para un correcto diagnóstico se sugiere realizar dos determinaciones del perfil lipídico en un lapso de dos a tres semanas. De esta manera se minimiza el efecto de la variabilidad que introducen estos factores.

Los niveles de triglicéridos varían en relación con las ingestas. En el período posprandial los triglicéridos aumentan debido a la presencia de lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes. La realización del perfil de lípidos sin ayuno previo refleja mejor el verdadero estado metabólico, es un mejor predictor del RCV y simplifica la toma de muestras.¹³ El reciente consenso europeo sobre el tema admite la determinación del perfil lipídico destinado a la evaluación del RCV en muestras sin ayuno.¹⁴ Cuando los triglicéridos son mayores a 440 mg/dl se debe repetir el estudio con 12 horas de ayuno. Solo se necesita ayuno previo en casos de hipertrigliceridemia conocida o detectada y para calcular los niveles de c-LDL mediante la ecuación de Friedewald, entre otras indicaciones.

2.1.2. Variables analíticas

El método de referencia para la medida de c-LDL es la β cuantificación. Los métodos de última generación son los directos y automatizados que no necesitan la muestra en ayunas. Si bien aún requieren ser evaluados en pacientes con hepatopatías, enfermedad renal y algunas alteraciones genéticas, son los de elección cuando no es posible aplicar la fórmula de Friedewald, es decir, cuando los triglicéridos superan los 200 mg/dl y cuando el c-LDL es menor a 70 mg/dl,¹⁵ ya que en esos casos es muy frecuente que las lipoproteínas presenten alteraciones en su composición.

La apoB y apoA-I se miden con ensayos inmunturbidimétricos automatizados. En estos no interfieren las concentraciones de triglicéridos y no requieren la toma de muestra en ayunas.

La apoB está presente en las VLDL, IDL y LDL y refleja el número de partículas aterogénicas, dado que cada partícula lipoproteica contiene una única molécula de apoB. Su determinación es especialmente útil en pacientes con dislipemia combinada, en quienes es importante identificar la presencia de LDL pequeñas y densas, como ocurre en los pacientes con DM y con SM (ver “Índices” y tabla 1). Para la apoB, la meta propuesta por diferentes sociedades es <100 mg/dl en los individuos en prevención primaria y <80 mg/dl en prevención secundaria o pacientes con DM.^{4,16}

La apoA-I es la principal proteína de las HDL. Cada partícula de HDL contiene varias moléculas de apoA-I. Los valores <120 mg/dl en hombres y <140 en mujeres generalmente se asocian a bajas concentraciones de c-HDL.

La determinación ultrasensible de los niveles de proteína C reactiva tiene cierto valor pronóstico en los procesos inflamatorios relacionados con la aterosclerosis. Para su determinación se utilizan inmunoensayos turbidimétricos o nefelométricos que brindan excelente precisión, con un coeficiente de variación <4 % y un valor predictivo positivo del 86 %.

2.1.3. Índices

Las diferentes relaciones entre los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas pueden brindar información adicional para el diagnóstico y pueden ser de utilidad para la predicción del RCV (Tabla 1).

Tabla 1: El laboratorio clínico en las dislipemias

Índice	Significado
Colesterol total / c-HDL > 4,5	Riesgo aterogénico
ApoB/apoA-I*	Riesgo aterogénico
Triglicéridos / c-HDL > 3,0	Resistencia a la insulina
Triglicéridos / c-HDL > 3,5	Presencia de LDL pequeñas y densas

*No hay evidencia que apoye un valor de corte definido. Un nivel >0,8 sugiere RCV aumentado.

2.2. Estudios genéticos

Los avances tecnológicos en biología molecular, junto con la comprensión de los mecanismos involucrados en la aparición de enfermedades, han permitido identificar variantes y polimorfismos genéticos que influyen la expresión bioquímica y/o clínica de las dislipemias y se asocian con enfermedad cardiovascular. Inclusive, se han desarrollado *scores* genéticos (es decir, perfiles de riesgo que estudian múltiples loci genéticos) para trasladar los conocimientos provenientes de estudios de asociación genética (GWAS) en instrumentos útiles para usar en la población.¹⁷

Si bien se observa asociación entre *scores* genéticos e incidencia de ECVA, no hay consenso respecto de cuál es el conjunto de genes que debería analizarse para establecer el RCV de los pacientes. Por otro lado, los polimorfismos genéticos solo explican una pequeña parte de las variantes asociadas con la aparición de ECVA. Además, en algunas dislipemias genéticas es posible encontrar discrepancia entre fenotipo y genotipo.^{18,19}

En la actualidad no se recomienda realizar análisis genéticos en forma sistemática a los fines de estimar el RCV.² Por el momento, el estudio genético estaría reservado para confirmar el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar (HF) en el caso índice y para facilitar el diagnóstico de los familiares (diagnóstico en cascada).^{20,21} Se prevé que en un futuro pueda utilizarse un panel de genotipos como el de apoE, o el estudio de los genes asociados a la HF para identificar individuos con alto RCV. Una revisión sobre este tema puede consultarse en el Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar, el cual está disponible en www.lipidos.org.ar.

2.3. Evaluación del riesgo

La evaluación del RCV es un método que nos permite ubicar a nuestro paciente dentro del *continuum* cardiovascular a los fines de justificar el tratamiento y determinar el nivel de intensidad con que debemos implementarlo. Clásicamente, se divide a la población en dos grupos: los que no tienen manifestaciones de ECVA y los que padecen alguna de sus formas: infarto agudo de miocardio (IAM), muerte súbita, necesidad de angioplastia o cirugía de revascularización, ataque cerebrovascular isquémico y arteriopatía periférica como carótidas, miembros inferiores, aorta, renales, mesentéricas, etc. (**Tabla 2**). Estos grupos se denominan “prevención primaria” y “prevención secundaria”, respectivamente.

Tabla 2: Formas clínicas de la ECVA

<p>ECVA clínica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto agudo de miocardio u otro síndrome coronario agudo • Revascularización coronaria: angioplastia o cirugía de revascularización miocárdica • Ataque isquémico transitorio • Accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos • Endarterectomía carotídea • Enfermedad vascular periférica clínica
<p>Evidencia de aterosclerosis subclínica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de placas ateroscleróticas por angiografía o tomografía coronaria • Eco-stress o pruebas nucleares de perfusión anormales • Calcio coronario >300 unidades Agatston • Ecografía arterial mostrando placas ateroscleróticas • Índice tobillo / brazo <1

En 2014, la *North American Menopause Society* publicó las “**Recomendaciones para el cuidado clínico de las mujeres de edad media**”.²⁸ En estas recomendaciones se identifican los puntos clave a tener en cuenta para la evaluación de la salud cardiovascular y se dan sugerencias terapéuticas:

1. Todas las mujeres deberían ser alentadas a reducir su RCV, incluyendo la posibilidad de aparición de IAM y accidente cerebrovascular, a través de la práctica de ejercicio regular, dieta saludable, conservando un peso corporal deseable y descartando el tabaquismo
2. Todos los profesionales de la salud deberían evaluar el RCV de las mujeres aplicando las guías de la *American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA)*³
3. Se recomienda el tratamiento de la presión arterial en mujeres menores de 60 años con valores de PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg. En mujeres mayores de 60 años, la recomendación de tratamiento es para PAS ≥ 150 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg
4. Las guías actualizadas de la ACC-AHA recomiendan el tratamiento con estatinas en mujeres con:
 - a. ECVA establecida;
 - b. C-LDL 190 mg/dl o mayor;
 - c. edad entre 40 y 75 años con DM;
 - d. edad entre 40 y 75 años con un RCV a 10 años del 7,5 % o mayor, basado en el cálculo actualizado de riesgo.
5. El uso de aspirina debería considerarse en mujeres:
 - a. con 65 años o más;
 - b. con ECVA establecida;
 - c. con un riesgo estimado a 10 años del 10 % o superior.
6. La evidencia actual no sostiene el uso de terapia hormonal de reemplazo para la prevención o tratamiento de ECVA; sin embargo, la edad y el tiempo de menopausia son factores críticos que modifican el efecto sistémico de la terapia hormonal sobre ECVA, presentando efectos más favorables en mujeres con edades entre 50 y 59 años y con inicio del tratamiento dentro de los primeros 10 años de aparición de la menopausia.

3.2. Dislipemias secundarias

Existen condiciones clínicas que pueden afectar el perfil lipídico, en las cuales, a diferencia de las genéticamente determinadas, el control de las dislipemias está directamente relacionado con el tratamiento de la enfermedad de base que da origen a las mismas y se consideran causas de dislipemia secundaria.²⁹ Las más frecuentes son: hipotiroidismo, colestasis, fármacos de uso crónico (inmunosupresores, antineoplásicos, antiretrovirales, tratamientos hormonales, antipsicóticos y otros), DM con mal control metabólico y enfermedad renal.

3.2.1. Hipotiroidismo

La patología tiroidea es uno de los desórdenes endocrinos más frecuentes. La disfunción de la glándula tiroidea influye en el riesgo cardiovascular debido a los efectos que las hormonas tiroideas ejercen tanto sobre el metabolismo lipídico como sobre otros factores que modifican el RCV: adipoquinas, sensibilidad a la insulina, peso corporal y obesidad abdominal (**Cuadro 2**).

La relación de los niveles de TSH con los de CT, c-LDL, colesterol no HDL y triglicéridos es en forma directa, e inversa con los niveles de c-HDL (**Cuadro 3**).³⁰ Debido al profundo efecto que la función de la tiroidea ejerce sobre el metabolismo, se sugiere determinar los niveles de TSH al momento del diagnóstico de una dislipemia.

Cuadro 2: Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo lipídico

- ✓ Las hormonas tiroideas inducen la expresión de la HMGCoA reductasa, aumentando la síntesis de colesterol
- ✓ Triiodotironina (T3) estimula la expresión de receptores-LDL, a través del control sobre SREBP-2, el cual regula la expresión génica del receptor LDL
- ✓ T3 y T4 estimulan la síntesis de LPL y de la lipasa hepática, promoviendo la hidrólisis de triglicéridos en VLDL y su conversión en IDL y en LDL pequeñas y densas. También promueve el catabolismo de HDL2 y su conversión en HDL3

Cuadro 3: Efectos de las hormonas tiroideas sobre el perfil lipídico

- ✓ Aumento del colesterol, debido a la disminución en el número de receptores a LDL, con aumento de c-LDL y de c-IDL en algunos casos.
- ✓ Predominio de subpoblación HDL2, con niveles de c-HDL dentro de los valores deseables, por disminución de la actividad de la lipasa hepática
- ✓ Aumento de remanentes lipoproteicos y de triglicéridos, con presencia de β -VLDL en algunos casos (homocigotas E2/E2) asociados a la disminución en la actividad de LPL
- ✓ Niveles elevados de Lp(a)
- ✓ Oxidabilidad aumentada de las lipoproteínas

Hipotiroidismo subclínico

La disfunción tiroidea subclínica se define como la concentración en el suero de TSH sobre el límite superior del rango de referencia estadísticamente definido, cuando la concentración de tiroxina libre (T4 libre) en el suero está dentro de su rango de referencia. La prevalencia del hipotiroidismo subclínico depende del género, de la edad, del grupo étnico, de la suficiencia de iodo de la población estudiada y del valor de TSH considerado para hacer el diagnóstico y varía entre el 3 % y el 9 %.³¹

Existe controversia acerca de la relación entre hipotiroidismo subclínico y RCV.³² Si bien las personas con hipotiroidismo subclínico no presentan cambios cuantitativos en los niveles lipídicos, en ellas se observan modificaciones cualitativas en las lipoproteínas: LDL ricas en triglicéridos, aumento de partículas remanentes y también disminución de la actividad de la lipasa hepática.³³ El tratamiento con levotiroxina mejoraría estas alteraciones aunque hasta el momento no hay acuerdo sobre su utilidad clínica, dada la escasa evidencia de que su uso disminuye el RCV en este grupo de pacientes.

3.2.2. Colestasis

El síndrome colestásico se caracteriza por una obstrucción de la vía biliar, ya sea intra o extra hepática, siendo la hipercolesterolemia una manifestación frecuente. El reflujo de la bilis en los pacientes con colestasis causaría la gran acumulación de colesterol, que induce a su vez la formación de la denominada **“Lipoproteína X”** (Lp-X), la cual transporta este exceso de colesterol. La Lp-X se encuentra típicamente en el síndrome colestásico, es una partícula rica en colesterol libre y fosfolípidos, albúmina y apoC y tiene un tamaño similar a las VLDL, aunque con la densidad de las LDL.³⁴ La presencia de la Lp-X agrava la acumulación de colesterol plasmático por un lado, debido a que carece de la capacidad de inhibir la síntesis de

colesterol, por falta de retroalimentación negativa, y por el otro, debido a que estimula la actividad de la hidroximetil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, enzima clave en su biosíntesis hasta cinco veces.³⁵

En las formas agudas de colestasis el tratamiento de la dislipemia se basa en resolver la causa de base, por ejemplo, solucionar una obstrucción biliar. Por el contrario, en ciertas formas crónicas el manejo de las dislipemias en sí presenta consideraciones especiales: en la cirrosis biliar primaria el ácido urso-deoxicólico mejora la colestasis y disminuye el colesterol plasmático. Esta hepatopatía no representa una contraindicación absoluta para la prescripción de estatinas o fibratos, ya que ambos grupos de fármacos han demostrado tanto una mejoría del perfil lipídico como también del hepatograma.

3.2.3. Dislipemias secundarias a otras drogas

Existen fármacos que alteran el perfil lipídico, por lo cual se debe realizar un exhaustivo interrogatorio sobre los medicamentos que recibe el paciente en busca de aquellos que pudieran ocasionar una dislipemia secundaria (**Tabla 3**).

3.3. Enfermedad renal

Los individuos con enfermedad renal tienen profundas alteraciones lipídicas y lipoproteicas, las cuales varían según el estadio de la enfermedad y el tratamiento instituido. Estas alteraciones son especialmente notorias cuando la función renal se encuentra en etapa terminal y difieren grandemente según la modalidad sustitutiva. Los rasgos sobresalientes son la hipertrigliceridemia, la cual comienza ya en el estadio 2, y la presencia de lipoproteínas remanentes. Durante la etapa terminal se observan valores bajos de colesterol relacionados con la malnutrición, la inflamación y otros procesos asociados a la enfermedad renal. En este grupo de individuos el RCV está incrementado en forma independiente de la presencia de FRC convencionales.³⁶ A medida que el filtrado decrece, el RCV se incrementa y es tres veces mayor en pacientes con niveles <15 mL/min.

Tabla 3: Dislipemias secundarias a fármacos

Fármaco	Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia	c-HDL bajo
Beta-bloqueantes		✓	✓
Tiazidas	✓	✓	✓
Ciclosporina	✓		
Isotretinoína	✓		
Estrógenos		✓	
Andrógenos	✓		
Progestágenos	✓		
Inhibidores de la proteasa (antirretrovirales)	✓	✓	
Alcohol		✓	
Anabólicos	✓		✓
Glucocorticoides		✓	
Resinas		✓	
Probucol			✓

Existe un creciente interés en incluir la función renal en el proceso de evaluación del RCV para mejorar la estratificación del paciente, aunque no hay consenso sobre cuál parámetro de función renal considerar.² Sobre la base de la evidencia disponible, estas guías sugieren incluir dentro del grupo de alto RCV a los sujetos con valores de filtración glomerular <60 mL/min determinada mediante la fórmula MDRD (**Sección 4.7, Figura 1**). En ellos, el tratamiento hipocolesterolemiante podría beneficiarlos, a menos que se les indique una vez que el paciente ya esté en tratamiento hemodialítico.³⁷ Atorvastatina, fluvastatina y ezetimibe pueden ser administrados sin modificación de la dosis, lo que no ocurre con el resto de las estatinas y con los fibratos, en los que hay que adaptar la dosis a la función renal.³⁸

3.4. Síndrome metabólico y diabetes mellitus

3.4.1. Síndrome metabólico

El SM es una constelación de FRV metabólicos con repercusión vascular, que es acompañado por un riesgo incrementado de DM2 y ECVA.³⁹

La fuerte asociación entre el exceso de grasa corporal, especialmente cuando se localiza en la cavidad abdominal, y el SM permite considerarlo como un conjunto de complicaciones metabólicas de la obesidad.

Según la *International Diabetes Federation*,⁴⁰ el diagnóstico de SM requiere la presencia de obesidad abdominal más dos de los siguientes factores:

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o uso de medicación para disminuir triglicéridos
- c-HDL disminuido (hombres <40 mg/dL y mujeres <50 mg/dL)
- PA sistólica ≥ 135 mmHg o diastólica ≥ 85 mmHg o uso de tratamiento antihipertensivo
- Glucemia ≥ 100 mg/dL o DM2 establecida

La determinación de la presencia de obesidad abdominal se apoya en la definición de valores límite del perímetro de cintura. Estos valores son diferentes según la población de la cual se trate y hay consenso en que deben regionalizarse estos puntos de corte. Para nuestro país, se considera obesidad abdominal la presencia de un perímetro de cintura ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 94 cm en hombres (≥ 90 cm para individuos provenientes de etnias locales).⁴⁰

Los componentes del SM interactúan entre sí, generando un estado proinflamatorio y de estrés oxidativo que contribuye al desarrollo de ECVA. La esteatosis hepática no alcohólica (hígado graso) constituye la manifestación hepática del SM y se comporta como un factor de RCV independiente.⁴¹ No hay consenso acerca de si el efecto del SM en su conjunto excede al efecto de sus componentes individuales considerados por separado. De todas maneras, debido a que su presencia identifica a individuos de RCV incrementado en estas guías se los incluye dentro del grupo de sujetos de alto RCV (**Sección 4.7, Figura 1**).

3.4.2. Diabetes mellitus

La DM es uno de los FRV más importantes. El 90 % de los pacientes con DM corresponde al tipo 2 y el 10 % restante al tipo 1.

Las complicaciones micro y macrovasculares en los pacientes con DM son la causa principal de morbimortalidad. La DM confiere dos a cuatro veces más RCV y predispone a presentaciones atípicas de la enfermedad arterial coronaria, como es el IAM silente. El riesgo es aún más elevado en el individuo con DM2 que también ha padecido un IAM o un ACV.⁴²

Clásicamente, se considera que el RCV es similar o “equivalente” entre los pacientes con DM2, los que tienen historia de IAM previo y los que han sufrido un accidente cerebrovascular.⁴³ El término “equivalente coronario” significa que un paciente con DM tendría el mismo riesgo CV que un paciente sin DM que ya presentó un IAM. Sin embargo, estudios más recientes hallaron información diferente y el concepto es controvertido desde entonces.^{44,45}

La dislipemia de los sujetos con DM consiste típicamente en la presencia de triglicéridos elevados en ayunas con mayor excursión posprandial, reducción de los niveles de c-HDL y alteraciones lipoproteicas

cualitativas, tanto en las LDL como en las HDL. A esto se suma la existencia de otras alteraciones lipídicas que pueden presentarse de manera independiente y que deben ser valoradas conjuntamente en cada sujeto.

El buen control glucémico del paciente con DM mejora las alteraciones lipoproteicas en gran medida y el tratamiento hipolipemiante es la clave para reducir el RCV en el individuo con DM. La estrategia debe estar determinada por el riesgo absoluto.⁴⁶ En los pacientes menores de 40 años podría evitarse el uso de estatinas cuando no presenten FRC. En cambio, a partir de los 40 años todos los pacientes deberían recibir estatinas.² Y si presentan además FRC o ECVA, se utilizarán en dosis elevadas.

3.5. Dislipemias en el paciente con VIH

Las modificaciones en el perfil lipídico en el paciente con VIH varían según la etapa de la enfermedad y el tratamiento instaurado.⁴⁷ Estas modificaciones son ocasionadas por diferentes mecanismos:

- Por la infección viral en sí misma, el aumento de ciertas citoquinas (TNF, IL-6), la disminución del catabolismo lipídico (por ejemplo, por afección de la lipoproteína lipasa) y el aumento en la síntesis hepática de VLDL.
- Por la coexistencia de otros factores ambientales desfavorables, como los malos hábitos alimentarios, mayor prevalencia de sedentarismo y obesidad, más tabaquismo, etc.
- Por efecto de la medicación antirretroviral, particularmente con los inhibidores de la proteasa, los cuales se asocian además con obesidad central, lipodistrofia e insulino resistencia.

En el paciente no tratado, se observa descenso de c-HDL y más tardíamente del c-LDL. Posteriormente, con el curso de la infección, los niveles de triglicéridos ascienden. Con el inicio de la terapia antirretroviral de alta eficacia, inicialmente hay una tendencia a mejorar las alteraciones lipídicas, probablemente por la mejora inmunológica. Sin embargo, con la evolución de la enfermedad, los niveles de triglicéridos y de colesterol suelen aumentar nuevamente y presentan un patrón de partículas pequeñas y densas de LDL más aterogénicas.⁴⁸

Globalmente, el manejo de las dislipemias en los pacientes con VIH debe ser similar a la población general, pero teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas entre los agentes hipolipemiantes y la medicación antirretroviral. Entre las opciones más seguras se encuentran pravastatina, fenofibrato, ezetimibe y niacina.⁴⁹

En general, se recomienda iniciar tratamiento con dosis bajas de estatinas, incrementándose la dosis en función de la eficacia y/o toxicidad.⁵⁰ El planteamiento de la modificación del tratamiento antirretroviral antes que el uso de agentes específicos hipolipemiantes debe ser analizado y valorado en cada paciente, siempre que no exista riesgo de fallo virológico y considerando que el paciente se expone a los efectos adversos del nuevo fármaco. En estos casos, y de acuerdo con el infectólogo tratante, se podría rotar el esquema antirretroviral por otra opción terapéutica con la misma protección, pero con menos impacto en el perfil lipídico.

4. Tratamiento

4.1. Consideraciones generales

Durante la última década se han hecho progresos tendientes a reducir las tasas de mortalidad en pacientes con ECVA establecida. En algunos países estas tendencias fueron favorables y reflejan un uso intensificado de drogas cardiovasculares y mayor acceso a programas eficaces de manejo de enfermedades, entre otros avances. Contrariamente, en nuestro país aumentaron el sedentarismo, la obesidad, la DM y

la hipercolesterolemia durante los últimos años, y la proporción de niños y adultos con niveles óptimos de todos los determinantes de la salud es extremadamente baja.⁵¹

Resulta prioritario evitar la aparición de los FRC en los individuos saludables (“**prevención primordial**”).⁵² Una vez que los FRC están presentes (prevención primaria), resulta de gran importancia la identificación precoz de los individuos con RCV incrementado, con el fin de iniciar el tratamiento preventivo en el momento adecuado y con la intensidad requerida para retrasar o prevenir el desarrollo de ECVA (ver “**Evaluación del riesgo**”).

Debido a que la relación causal entre los valores de colesterol y la aparición de ECVA es especialmente robusta, el tratamiento hipolipemiante se dirige principalmente a la reducción de los niveles de c-LDL. Existen otras alteraciones lipídicas que también contribuyen de manera significativa a la aparición de ECVA, las cuales deben ser consideradas en el enfoque global de la terapéutica de los individuos con dislipemia.

Por último, antes de iniciar un tratamiento hipolipemiante se recomienda realizar perfil de lípidos y pruebas de función hepática y renal, determinar los niveles de creatinfosfokinasa (CPK) y de glucemia y descartar las posibles causas de dislipemia secundaria, especialmente, hipotiroidismo.

4.1.1. ¿Durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento hipolipemiante?

Las alteraciones lipídicas y lipoproteicas se deben por lo general a causas genéticas que persisten durante toda la vida del individuo. La eficacia preventiva se basa en sostener el tratamiento para conseguir una reducción de la exposición a niveles lipídicos alterados. La terapia hipolipemiante debe ser mantenida sin suspensiones innecesarias, ya que el efecto de los fármacos sobre los niveles lipídicos es reversible.

4.1.2. Modificaciones del estilo de vida

La multiplicidad de los factores involucrados en la determinación del RCV individual opera en diferentes áreas y el singular estilo de vida del sujeto contribuye en gran medida. Para realizar una óptima prevención se recomienda implementar las modificaciones terapéuticas tendientes a establecer un estilo de vida cardiosaludable. Además, se deben tratar todos los FRC coexistentes: hipertensión arterial, tabaquismo, DM, obesidad, sedentarismo, nutrición inadecuada, factores psicosociales y otros.²⁻⁶

4.2. Intolerancia a los fármacos hipolipemiantes

La utilización de fármacos hipolipemiantes puede acompañarse de efectos adversos que afectan la calidad de vida de los pacientes, y por ende, la adherencia al tratamiento. Entre estos se encuentran miopatías, con una variedad de presentaciones clínicas, síntomas gastrointestinales y la aparición de nuevos casos de DM, de alteraciones renales y de polineuropatía, entre otros (**Cuadro 4**).

Cuadro 4: Efectos adversos de las estatinas

- ✓ Miopatías, mialgias
- ✓ Cefaleas
- ✓ Alteración de las enzimas hepáticas
- ✓ Alteraciones gastrointestinales
- ✓ *Rash* cutáneo
- ✓ Aparición de nuevos casos de diabetes mellitus
- ✓ Parestesias y polineuropatía
- ✓ Rabdomiólisis (infrecuente)
- ✓ Hipersensibilidad (raro)

A pesar de este riesgo, la indicación de una estatina se efectúa en aquellos casos seleccionados en los cuales se estima que existe un beneficio neto con su uso. Por esta razón es tan importante la determinación del RCV basal del individuo al momento de decidir la utilización de un tratamiento farmacológico.

Además, puede suceder que un individuo no tolere la dosis requerida de estatinas para alcanzar los objetivos propuestos o que no tolere alguna estatina y se requiera utilizar otro tipo de fármacos para alcanzar los objetivos del tratamiento hipolipemiante. Dado el papel preponderante de las estatinas en la prevención cardiovascular, se requiere de una definición precisa de estos casos antes de implementar terapias diferentes (**Cuadro 5**).

4.2.1. Miopatías: su relevancia

Existe un amplio espectro de trastornos musculares asociados al uso de estatinas, que van desde la mialgia leve sin alteración en los niveles de CPK hasta la grave rabdomiólisis. En términos generales, la miopatía relacionada con las estatinas suele manifestarse a partir de los seis meses de iniciada la terapia, aunque este tiempo es variable.

Se encuentra superposición en las definiciones sobre qué se considera miopatía lo cual dificulta el abordaje de este tópico.⁵³ Para homogeneizar los criterios utilizaremos la definición operativa que proponen en forma conjunta la *American Heart Association*, la *American College of Cardiology* y el *National Heart, Lung and Blood Institute* (**Tabla 4**).

Considerando estos criterios, la mialgia presenta una incidencia que varía entre el 2 % y el 7 %. Sin embargo, estas cifras se consideran subestimadas, debido a que las mialgias aisladas raramente son reportadas en etapas de farmacovigilancia. La frecuencia de la miositis oscila entre el 1 % al 5 % y la rabdomiólisis se ha descrito en 0,01-0,05 % de los pacientes que reciben monoterapia con estatinas.

Existen condiciones que aumentan la posibilidad del desarrollo de miopatía y actúan, ya sea prolongando la vida media del fármaco, con el consiguiente aumento de su concentración muscular, o aumentando la susceptibilidad del músculo a la injuria. Estas condiciones pueden depender de características propias del paciente, del uso de medicación concomitante y de otros factores (**Cuadro 6**).

El riesgo de rabdomiólisis y miopatías aumenta cuando las estatinas son administradas conjuntamente con otros fármacos que utilizan una misma vía metabólica. La más frecuentemente involucrada es la vía del citocromo P450 donde pueden interferir ciertos alimentos y fármacos que utilizan dicha vía (**Cuadro 7**).

Para aumentar las posibilidades de prevenir las miopatías se aconseja:

- realizar una detallada anámnesis de toda la medicación recibida por el paciente;
- identificar las condiciones que aumentan el riesgo.

En la **Tabla 5** se enumeran algunas recomendaciones para el manejo de las miopatías y eventos relacionados.

Cuadro 5: Criterios diagnósticos para intolerancia a estatinas

- ✓ Imposibilidad de tolerar al menos dos estatinas diferentes, cualquiera sea la dosis o incapacidad de tolerar aumento de dosis por encima de dosis bajas
- ✓ Síntomas musculares intolerables (dolor, debilidad, calambres) o miositis con elevación de CK >5 veces LSN

Tabla 4: Síndromes miopáticos relacionados con el uso de estatinas

Miopatía	Cualquier trastorno muscular asociado al uso de las estatinas
Mialgia	Trastorno muscular sin elevación de CPK
Miositis	Trastorno muscular con elevación de CPK
Rabdomiólisis	Niveles de CPK >10 veces por encima del límite superior asociado a insuficiencia renal, generalmente junto con la presencia de síntomas

Cuadro 6: Condiciones que aumentan el riesgo de miopatía

✓ Edad avanzada (>80 años)
✓ Género femenino
✓ Bajo índice de masa muscular
✓ Fragilidad
✓ Enfermedad multisistémica (ej.: diabetes mellitus, hipertensión arterial)
✓ Enfermedades que afectan la función de los riñones o el hígado
✓ Hipotiroidismo no tratado
✓ Interacciones medicamentosas (Cuadro 7)
✓ Fibratos (especialmente gemfibrozil)
✓ Ejercicio vigoroso
✓ Exceso de alcohol
✓ Infecciones concurrentes
✓ Cirugía o trauma mayor
✓ Dieta (exceso de jugo de pomelo o arándanos)
✓ Factores genéticos (polimorfismos de isoenzimas del citocromo P450, defectos heredados del metabolismo muscular, o que afecten el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos)

Cuadro 7: Principales interacciones farmacológicas de las estatinas

✓ Anticonvulsivantes	✓ Midazolam
✓ Anticonvulsivantes	✓ Tamoxifeno
✓ Antifúngicos azólicos	✓ Niacina
✓ Antirretrovirales	✓ Colestiramina
✓ Esteroides	✓ Rifampicina
✓ Antagonistas cálcicos	✓ Sulfafenazol
✓ Amiodarona	✓ Digoxina
✓ Antibióticos macrólidos	✓ Warfarina
✓ Fibratos (especialmente gemfibrozil)	✓ Antiácidos

Tabla 5: Recomendaciones para el manejo de miopatía asociada a estatinas**Pacientes asintomáticos**

- El monitoreo rutinario de CPK no es requerido, excepto en pacientes con riesgo de miopatía
- Niveles elevados de CPK
 - CPK <3 veces LSN: continuar igual tratamiento
 - CPK 3-10 veces LSN: evaluar síntomas de miopatía y repetir determinación de CPK
 - CPK >10 veces LSN: discontinuar la estatina, buscar causas y factores predisponentes y reevaluar relación riesgos / beneficios de continuar el tratamiento

Pacientes sintomáticos

- **Síntomas tolerables**
 - Buscar causas y factores predisponentes
 - Hacer prueba de suspensión y redesafo para adjudicar causalidad
 - Cambiar de estatina
 - Utilizar coenzima Q10
- **Síntomas intolerables**
 - Suspender el tratamiento e intentar el uso de dosis menores de estatinas o regímenes alternativos (uso en días alternos) y agregar un segundo fármaco hipocolesterolemiante hasta alcanzar la reducción deseable de c-LDL
 - Si el riesgo es aceptable, confirmar la intolerancia frente a dos estatinas diferentes y si no tolera, considerar diagnóstico de intolerancia (**Cuadro 5**)

Intolerancia a estatinas

- Utilizar drogas no estatinas en monoterapia o en combinación:
 - Ezetimibe
 - Colestiramina
 - Niacina
 - Fitoesteroles
 - *Oryza sativa* fermentado por *Monascus purpureus* (levadura de arroz rojo)
 - Otras opciones terapéuticas

* Cuando se presenta una elevación de CPK, se deben determinar las causas de su elevación: realización de actividad física, trauma, infecciones, hipotiroidismo, abuso de alcohol, uso de cocaína y otras.

Abreviaturas: LSN, límite superior normal

4.3. Tratamiento de hipercolesterolemia _____

4.3.1. Estatinas

Está bien establecida la relación entre los niveles de colesterol y la aparición de ECVA, en especial para las estatinas. Los beneficios de su uso son bien conocidos y están suficientemente demostrados.⁵⁴ La reducción en el c-LDL de 1 mmol/L (aproximadamente 39 mg/dL) se relaciona con 21 % de reducción en la incidencia de episodios cardiovasculares mayores y 23 % en los eventos coronarios.⁵⁴ Además, se ha demostrado un alto perfil de seguridad de las estatinas, hecho que contribuye a situarlas como los fármacos de elección para el control de la hipercolesterolemia y la prevención cardiovascular.

Casi todos los subgrupos de riesgo se benefician del tratamiento con estatinas, ya que la reducción de episodios mayores cardiovasculares se observa tanto en sujetos con bajo, moderado, alto o muy alto RCV.⁵⁵ Sin embargo, este beneficio no ha sido categóricamente observado en algunas situaciones: personas mayores de 80 años de edad y en pacientes con insuficiencia cardíaca estadio III y IV o con insuficiencia renal cuando las estatinas se inician durante el tratamiento hemodialítico.^{37,56,57} En estos casos, no hay evidencias claras del beneficio, y la utilización de estatinas debe establecerse individualizando cada caso.

Elección de estatina

Existe robusta evidencia que muestra que cuanto mayor es la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol, menor es el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. Sobre la base de estos hallazgos, las guías de práctica clínica recomiendan disminuir el c-LDL al menos un 50 % con el uso de estatinas de alta eficacia en los pacientes con ECVA (clínica o subclínica), con DM o con HF.^{3,58}

La utilización de una u otra estatina dependerá de su potencia y del porcentaje requerido de reducción de c-LDL. Cuanto mayor es la potencia utilizada, mayor es la reducción de riesgo. En este sentido se vio que en sujetos con bajo RCV el tratamiento con estatinas de baja potencia durante 10 años redujo un 23 % la incidencia de IAM no fatal, con una reducción significativa de accidentes cerebrovasculares, mientras que el uso de las estatinas más potentes se acompañó de una reducción del 53 %.

Otro criterio a tener en cuenta al momento de la selección del fármaco es la seguridad. Aquí tendremos que valorar, fundamentalmente, tres aspectos:

- **Farmacocinética:** se debe considerar la vía involucrada en el catabolismo de cada estatina. Esta consideración es especialmente de relevancia en pacientes polimedicados. La atorvastatina, la lovastatina y la simvastatina utilizan la vía metabólica CYP3A4, mientras que la fluvastatina, la pitavastatina, la pravastatina y la rosuvastatina no son catabolizadas por esta vía.
- **La posibilidad de aparición de un nuevo caso de DM:** el uso de estatinas se asocia con un leve incremento de la incidencia de nuevos casos de DM que oscila entre el 9 % y el 12 %.⁵⁹ Existen algunas características clínicas que favorecen este efecto: sobrepeso, glucemia aumentada, eficacia hipocolesterolemia, edad, dosis y estatina utilizada. Aunque los beneficios cardiovasculares del tratamiento con estatinas superan ampliamente el riesgo de desarrollar DM, es aconsejable en este grupo de sujetos evitar dosis elevadas de estatinas potentes, intensificar las modificaciones terapéuticas del estilo de vida y monitorear los niveles de glucemia. Según los datos actuales, las estatinas menos diabetógenas son la pravastatina y la pitavastatina.
- Condiciones clínicas que determinan un aumento del riesgo de efectos adversos (**Cuadro 6**).

4.3.2. Ezetimibe

El ezetimibe inhibe la absorción intestinal de colesterol y potencia la acción hipocolesterolemia de las estatinas. Numerosos estudios intentaron evidenciar la eficacia clínica del uso de este fármaco para prevención de ECVA, pero no fue sino hasta la reciente publicación del estudio IMPROVE-IT que se ha demostrado que el agregado de ezetimibe a una estatina en individuos luego de un síndrome coronario agudo reduce el RCV. Este estudio dio mayor apoyo a conceptos de gran relevancia en prevención. En primer lugar que, cuanto más bajo es el c-LDL mayor es el grado de prevención cardiovascular, sin que exista un valor umbral por debajo del cual no se observe esta relación; en segundo lugar, que bajas concentraciones de c-LDL (< 50mg/dl) son seguras a largo plazo. Y por último, que el agregado de otros fármacos hipocolesterolemiantes a las estatinas permite obtener una reducción ulterior del RCV.⁶⁰

4.3.3. Tratamiento combinado

A pesar de la alta eficacia de las estatinas en el control de la hipercolesterolemia y del efecto aditivo del ezetimibe, un porcentaje de pacientes no alcanza un control óptimo de la dislipemia, especialmente, entre los individuos con hipercolesterolemia severa. En estos casos se plantean esquemas triples o cuádruples agregando colestiramina o ácido nicotínico.⁵⁸

Existe la necesidad de disponer de nuevos agentes para aumentar la eficacia del tratamiento hipolipemiente, sobre todo en los pacientes de alto RCV que requieren disminuciones muy marcadas de colesterol y en los

individuos con intolerancia o resistencia a estatinas. En este sentido, se han aprobado en otros países nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento de las dislipemias: lomitapide y mipomersen para su uso en los severos casos de HF homocigota^{61,62} y alirocumab y evolocumab (anticuerpos monoclonales contra la proproteína subtilisina / kexina convertasa tipo 9 - PCSK9), para los pacientes intolerantes a estatinas o de alto RCV que no consiguen reducir el colesterol con los tratamientos habituales.^{63,64} Si son aprobados en nuestro país, estos agentes podrían aportar una nueva herramienta para el tratamiento de las hipercolesterolemias.⁶⁰

4.4. Tratamiento de hiperlipemia mixta y disminución de c-HDL (“riesgo residual”)

Cuando los triglicéridos persisten elevados a pesar del tratamiento con estatinas, el agregado de fibratos o niacina corrige la dislipemia, aunque la evidencia en cuanto a disminución de ECVA con esta combinación es limitada (Chapman, 2011).

La combinación de hipolipemiantes requiere poner atención a las potenciales interacciones farmacológicas. Debido a que el fenofibrato no interfiere con el metabolismo de las estatinas, es el fibrato preferente para usar en combinación.⁶⁵

De manera similar, en pacientes de alto RCV, en los cuales el c-HDL permanece bajo a pesar de la indicación de dosis altas de estatinas, el agregado de fenofibrato o niacina, o intensificar la reducción de c-LDL son opciones sugeridas para la corrección de la dislipemia aterogénica, aunque no hay suficiente evidencia basada en ensayos clínicos para identificar un nivel terapéutico a alcanzar.

4.5. Tratamiento de hipertrigliceridemia severa

Además de su importancia como FRC, la hipertrigliceridemia severa (triglicéridos ≥ 500 mg/dL) puede ocasionar pancreatitis aguda, sobre todo cuando los niveles de triglicéridos superan los 1000 mg/dL. En condiciones normales, la lipasa pancreática actúa sobre los triglicéridos presentes en el páncreas y los convierte en ácidos grasos libres. Estos ácidos grasos no son tóxicos para el páncreas cuando están unidos a la albúmina. Sin embargo, cuando sus niveles aumentan demasiado, como en las hipertrigliceridemias masivas, la albúmina se satura y los ácidos grasos libres en el páncreas producen una reacción inflamatoria, causando pancreatitis aguda.

El tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia severa incluye modificaciones de los hábitos alimentarios (restricción de calorías, reducción de la ingesta de grasa, abstinencia alcohólica), aumento del ejercicio físico, normalización del peso corporal y control de las causas de hipertrigliceridemia secundaria presentes (**Sección 4.7, Figura 2**) y es la regla que se requiere para el uso de fármacos hipotrigliceridemiantes. Por último, durante un episodio de pancreatitis aguda se debe proporcionar, además, el soporte vital correspondiente.

4.5.1. Ácidos grasos Omega 3

Los suplementos de ácidos grasos polinsaturados Omega 3 de origen marino (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico) ayudan a reducir los niveles plasmáticos de triglicéridos en forma dependiente de la dosis: el efecto es más pronunciado ante valores basales más elevados.⁶⁶ Para lograr efectos terapéuticos significativos se requiere administrar estos compuestos en dosis ≥ 2 g/día. Con dosis de 3 a 4 g/día se puede conseguir una reducción de los niveles de triglicéridos del 25 % al 35 %, pudiendo alcanzar una reducción cercana al 45 % cuando la hipertrigliceridemia es severa.

4.5.2. Fibratos

Los fibratos agonistas de los receptores PPAR-alfa constituyen la opción farmacológica más utilizada. Entre otros efectos, se observa un incremento de la beta oxidación de los ácidos grasos, una disminución de

la síntesis de VLDL y una activación de la lipasa lipoproteica (LPL). En promedio, el nivel de triglicéridos puede disminuir un 20 % - 30 % y, al igual que ocurre con los ácidos grasos Omega 3, el efecto puede ser mayor ante valores basales más elevados.⁶⁷

4.5.3. Niacina

La niacina inhibe en forma no competitiva la diacilglicerol aciltransferasa 2 hepática, enzima clave en la síntesis de triglicéridos. Mediante este mecanismo disminuye el nivel de triglicéridos un 40 % - 50 % en forma dosis dependiente, siendo su efecto también más marcado en pacientes con valores basales más elevados.⁶⁸

4.5.4. Otras modalidades terapéuticas

Ante casos de hipertrigliceridemia extrema, se recomienda la internación para administrar heparina y/o insulina, aún en sujetos sin DM.⁶⁹ La insulina aumenta la actividad de la LPL y puede inhibir la expresión genética de APOC3, obteniendo por esta vía reducción de los triglicéridos circulantes. Varios esquemas terapéuticos con insulina han sido propuestos, siendo el más recomendado la infusión de insulina regular endovenosa a razón de 0,1-0,3 UI/kg/hora que permite mantener las glucemias entre 150 y 200 mg/dL.

Otra estrategia terapéutica es la utilización de heparina, tanto en forma endovenosa como subcutánea, la cual estimula la liberación de LPL a la circulación y propicia la hidrólisis de los triglicéridos. También se ha propuesto la plasmaféresis, aunque dicha práctica se ve limitada por la escasa disponibilidad y los altos costos.⁷⁰

Están siendo evaluadas nuevas terapias genéticas que actúan sobre el funcionamiento de la LPL y otras enzimas del metabolismo lipídico y podrían tener en el futuro un papel en el manejo de la hipertrigliceridemia severa, fundamentalmente en los pacientes refractarios a las terapias ya probadas.

4.6. Tratamiento de alteración aislada de HDL

La presencia de niveles reducidos de c-HDL se asocia con RCV aumentado y el incremento de sus niveles sería un camino para la reducción de eventos cardiovasculares, tal como fue descrito anteriormente (**"Niveles bajos de c-HDL"**). Sin embargo, los medicamentos que incrementan el c-HDL hasta la fecha no mostraron suficiente evidencia de que su uso se traduzca en una reducción de eventos. Por el momento el tratamiento de los pacientes con niveles reducidos de c-HDL se enfoca en incremento de la actividad física, cesación del hábito tabáquico y otras modificaciones terapéuticas del estilo de vida.

Una situación especial se presenta en los individuos con niveles extraordinariamente reducidos de c-HDL. En ellos es posible constatar la presencia de dislipemias genéticas específicas, particularmente el déficit de apoA-I (hipoalfalipoproteinemia). Estos pacientes generalmente tienen triglicéridos y c-LDL normales con niveles de c-HDL muy bajos, los cuales pueden alcanzar valores inferiores a 20 - 25 mg/dL. Esta situación trae aparejado un aumento exagerado del RCV y en estos casos podría considerarse el uso de estatinas o bien de fármacos que incrementen el c-HDL (**Sección 4.7, Figura 3**). Entre ellos, es preferible la indicación de fibratos como el gemfibrozil, cuya eficacia clínica se ha comprobado en estudios previos.^{71,72} La indicación de niacina en estos casos es más controvertida, debido a la falta de evidencia sobre su eficacia, a los efectos adversos reportados con su uso, tales como ACV isquémico, hemorragia gástrica, etc., así como a las dificultades en su administración (*flushing*, gastritis, etc.).^{73,74} Algo similar sucede con la inhibición farmacológica de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP), que si bien aumenta marcadamente los niveles de c-HDL, la eficacia clínica de este enfoque aún está por demostrarse.⁷⁵

Por último, existen otras alteraciones de las HDL, como son las concentraciones exageradamente elevadas de c-HDL, o las alteraciones funcionales de las partículas HDL difíciles de evaluar en la práctica clínica. En estas situaciones, la evidencia a favor de implementar un tratamiento específico es insuficiente

y la utilización de fármacos estará regida por el nivel de riesgo absoluto del paciente, incluyendo en la evaluación la presencia de aterosclerosis (**Figura 3**). Se encuentran en fase de investigación nuevos procedimientos que mejoran la función de las HDL, tales como la administración de apoA-I milano recombinante, el uso de péptidos miméticos de apoA-I y otros.

4.7. Algoritmos terapéuticos

Figura 1: Evaluación y tratamiento del paciente con dislipemia

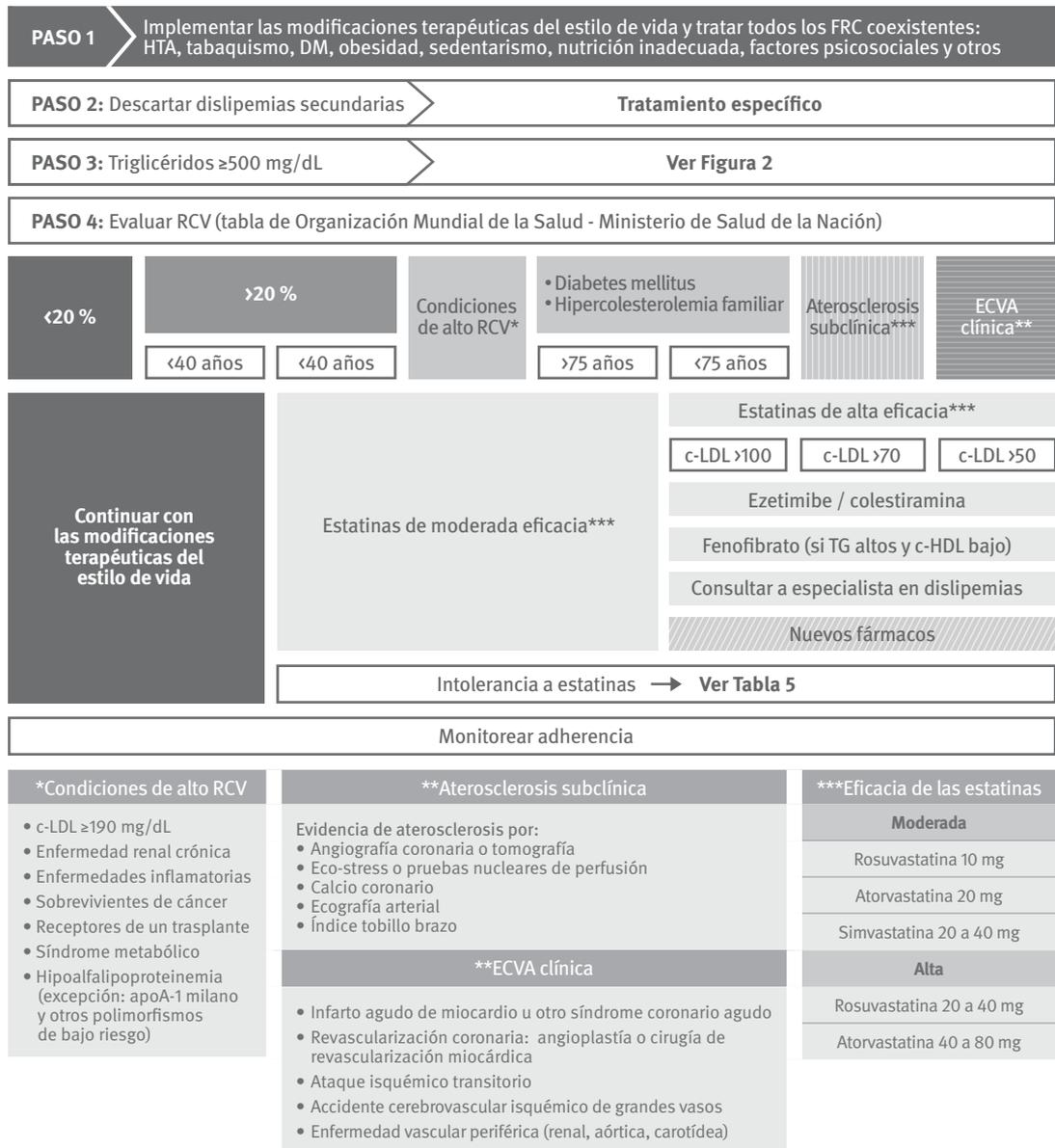


Figura 2: Evaluación y tratamiento de hipertrigliceridemia

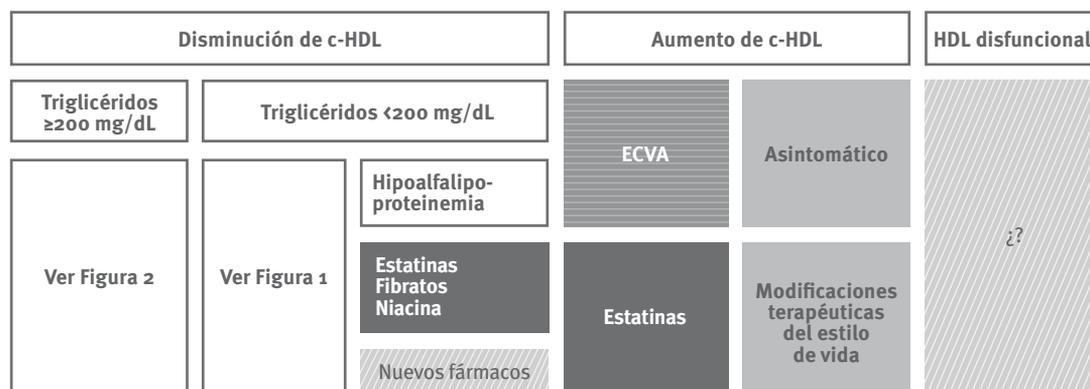
TG \geq 500 mg/dL		TG <500 mg/dL
Descartar causas secundarias <ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Diabetes mellitus • Fármacos 	Implementar modificaciones terapéuticas del estilo de vida	Ver Figura 2: tratamiento de hipertrigliceridemia ¹
Tratamiento específico	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar actividad física • Reducir peso corporal 5-10 % • Reducir carbohidratos simples • Evitar bebidas con alcohol 	
	Fármacos hipotrigliceridiantes*	
	Hipertrigliceridemia refractaria o extrema: sospechar hipertrigliceridemias genéticas <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de LPL • Déficit de apoC-II • Presencia de inhibidor tipo apoC-III • Otras 	
Internar y considerar insulina, heparina y aféresis	Nuevos fármacos	

*Dosis y eficacia de los hipotrigliceridiantes

Grupo	Fármaco	Dosis diaria	Eficacia
Fibratos	Clofibrato (en desuso)	500 mg	20 % – 50 %
	Gemfibrozil	600 - 1200 mg	
	Bezafibrato	400 mg	
	Ciprofibrato	100 mg	
	Fenofibrato	100 - 350 mg	
	Ácido fenoffibrico	45 - 135 mg	
Ácidos grasos omega-3	EPA	900 - 1800 mg	25 % – 45 %
	DHA + EPA	2 - 4 g	
Niacina	Liberación inmediata	750 - 3000 mg	20 % – 40 %
	Liberación extendida	500 - 2000 mg	

EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico

Figura 3: Evaluación y tratamiento de alteraciones de HDL



Fármaco	Eficacia (incremento de c-HDL)	Efectos colaterales
Estatinas	5 % - 15 %	Miopatía Incremento de enzimas hepáticas
Fibratos	10 % - 20 %	Dispepsia Miopatía Litiasis biliar
Niacina	15 % - 35 %	Flushing Hepatotoxicidad Hiperuricemia Hiperglucemia

5. Conclusiones

Esta guía surgió de la necesidad de actualizar las recomendaciones sobre evaluación y tratamiento de las dislipemias de una manera simple y práctica, contemplando todas las situaciones clínicas que el médico enfrenta en su ejercicio cotidiano. Ante la profusión de guías elaboradas por otras sociedades con contenidos y recomendaciones muchas veces contradictorios, nosotros elaboramos este documento sobre la base de la bibliografía existente y de datos propios, adaptado localmente y alineado con las metas de la Organización Mundial de la Salud.

Existe la necesidad de implementar en forma adecuada el uso de medicaciones clásicas como estatinas, ezetimibe, fibratos, para el tratamiento de las dislipemias y la prevención de las ECVA. La interrupción del uso de estatinas ha sido motivada por desconocimiento, por la percepción de intolerancia, particularmente los síntomas musculares, por haber alcanzado una meta u objetivo y por temor a mantener su indicación en el tiempo, lo cual evita que los pacientes se beneficien con estos tratamientos eficaces. Por otro lado, los avances actuales en la comprensión de las dislipemias complementan el enfoque clínico tradicional con los conocimientos aportados por las herramientas de la biología molecular y nos enfrentan con la necesidad de evaluar la utilidad de las nuevas terapias: anticuerpos monoclonales, enzimas del metabolismo lipoproteico, pequeñas moléculas, moduladores de la transcripción de la información genética.

Confiamos en que esta primera edición de las Guías de la Sociedad Argentina de lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos cubra las necesidades que la práctica clínica exige a los profesionales en este desafiante escenario.

6. Bibliografía

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al*; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52
2. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, *et al*. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw106
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, *et al*. 2013 ACC / AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl 2):S1-45. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
4. Anderson TJ, Grégoire 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 (2):151-67. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.032.
5. Lerman J. Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2012;80(2):1-127
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, *et al*. ESC/EAS Guidelines for the Management of dyslipidaemias. The Task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217S:S1-S44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, *et al*. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal* (2010) 31, 2844–2853 doi:10.1093/eurheartj/ehq386
8. Robinson JG, Wang S, Smith BJ. *et al*. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-22
9. Liu J, Sempou CT, Donahue RP y col. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values on coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1363-8
10. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, *et al*. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572–80
11. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307(23):2499-2506
12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, *et al*. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal* 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehr112
13. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipid profiles: the way of the future. *Clinical Chemistry*. 2015;61(9):1123-5
14. 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. *European Heart Journal* 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw152
15. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, *et al*. Friedewald estimates versus directly measured low density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:732-739
16. Milani RV, Lavie CJ. Another Step Forward in Refining Risk Stratification. Moving Past Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *JACC* 2011;58(5):466-6. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.036
17. Talmud PJ, Shah S, Whittle R, *et al*. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381:1293-301
18. Civeira F, Ros E, Jaraute E, *et al*. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1187-11
19. Sjouke B, Meeike Kusters D, Kindt I. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European Heart Journal* 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu058
20. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 2011;97:1175-81
21. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, *et al*. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274
22. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, *et al*. Progression of Coronary Calcium and Incident Coronary Heart Disease Events. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1231-1239. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.035
23. Jackson R. Lifetime risk: does it help to decide who gets statins and when?. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(4):247-53
24. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, *et al*. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clinical Chemistry* 2009;55:3:407-19
25. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007;10(Suppl 1):19-24
26. Parini P, Angelin B, Rudling M. Importance of estrogen receptors in hepatic LDL receptor regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1800-5

27. Berg G, Schreier L. Perfil lipídico y lipoproteico en la posmenopausia. En: Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, de la Parra I, Cortelezzi M, Lombardi E eds., ISBN: 950-9128281, Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Buenos Aires, 2004, pp. 116-7
28. Shiffen JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife. *Women Menopause* 2014;21(10):1038-62. doi: 10.1097/GME.0000000000000319.
29. Elikir G. Enfoque terapéutico actual y perspectivas futuras. En: Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica, Calandra R y Barontini M eds., Eli Lilly Interamericana, Buenos Aires, 2015, pp. 1331-1348
30. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12(4):287-93
31. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, *et al*. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; Vol. 87 (2):448-499
32. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, *et al*. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-74
33. Brenta G, Berg G, Miksztoiwicz V, *et al*. Atherogenic lipoproteins in subclinical hypothyroidism and their relationship with hepatic lipase activity: response to replacement treatment with levothyroxine. *Thyroid* 2016;26(3):365-72. doi:10.1089/thy.2015.0140
34. Fernández ML, Muñoz E. Lipoproteína X. Revisión. *Química Clínica* 2002;21(2):47-51
35. Chisholm JW, Nation P *et al*. High plasma cholesterol in drug induced cholestasis is associated with enhanced hepatic cholesterol synthesis. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 1):G1165-73
36. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S9
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 Jul 28 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5)
38. Elikir G, López González E, *et al*. Hipolipemiantes en nefropatía por diabetes. *Nefrología Argentina* 2010;8(sup 1):67-70
39. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, *et al*. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-2716.
40. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en www.idf.org (acceso 14 de agosto de 2016)
41. Sookoian S, Pirola CJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome: Shared-Genetic basis of Pathogenesis. *Hepatology* 2016 Aug 2. doi:10.1002/hep.28746
42. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, *et al*; Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015 Jul 7;314(1):52-60. doi:10.1001/jama.2015.7008
43. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, *et al*. Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34
44. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2009;26:142-148. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02640.
45. Rana JS, Lui JY, Moffet HH, *et al*. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *Society of General Internal Medicine* 2015. doi: 10.1007/s11606-015-3556-3
46. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S1-S2. doi:10.2337/dc15-S001
47. Oh J, Hegele R. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:787-96
48. Estrada V, Portilla J. Dyslipidemia Related to Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev* 2011;13:49-56
49. Aberg JA, Zackin RA, Brobst SW, *et al*. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21(9):757-67
50. Grupo de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de sida (GeSIDA). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Disponible en http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=410 (acceso 14 de agosto de 2016)
51. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J y cols. Encuesta nacional de factores de riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(6):34-41
52. Vaduganathan M, Venkataraman AS, Bhatt DL. Moving Toward Global Primordial Prevention in Cardiovascular Disease: The Heart of the Matter. *JACC* 2015;66(14):1535-7. doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.027
53. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, *et al*. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011;27:635-62
54. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78
55. Yusuf S, Bosch J, for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-203. doi:10.1056/NEJMoa1600176
56. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, *et al*; AURORA Study Group. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407. doi:10.1056/NEJMoa081077

57. Kjekshus J, Apatrei E, Barrios V, *et al.* Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61
58. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes-Endocrinol* 2016. Published online May 27. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30041-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30041-9)
59. Sattar N, Preiss D, Murray HM, *et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-4
60. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, *et al.* 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92-125
61. Cuchel M, Blom DJ, Aversa, MR. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis Supplements* 2014;15:33-45. doi: 10.1016/j.atherosclerosisup.2014.07.005
62. Parhofer KG. Mipomersen: evidence-based review of its potential in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia. <http://dx.doi.org/10.2147/CE.S25239>
63. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, *et al.*; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9(6):758-69. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006
64. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, *et al.*; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(15):1580-90. doi:10.1001/jama.2016.3608
65. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, *et al.* Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab* 2012;97:2969-89
66. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol* 2013;170:S16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.040
67. Vrablik M, Česka R. Treatment of Hypertriglyceridemia: a Review of Current Options. *Physiol. Res* 2015;64(Suppl. 3):S331-S340
68. Bodort ET, Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br J Pharmacol* 2008;153:68
69. Twilla JD, Mancell J. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treated with insulin and heparin. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:213-6.
70. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, *et al.* Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: a multicenter study. *Artif Organs* 2009;33:1096-1102
71. Frick MH, Elo O, Haapa K, *et al.* Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
72. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Aug 5;341(6):410-8.
73. Anderson TJ, Boden WE, Desvigne-Nickens P, *et al.*; AIM-HIGH Investigators. Safety profile of extended-release niacin in the AIM-HIGH trial. *N Engl J Med* 2014 Jul 17;371(3):288-90. doi: 10.1056/NEJMc1311039
74. Kent S, Haynes R, Hopewell JC, *et al.*; HPS2-THRIVE Collaborative Group Effects of Vascular and Nonvascular Adverse Events and of Extended-Release Niacin With Laropiprant on Health and Healthcare Costs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016 Jul;9(4):348-54
75. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014. doi: 10.1136/bmj.g4379

La Guía de práctica clínica de la Sociedad de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en Adultos 2016 es una publicación de IVAX ARGENTINA S.A www.ivax.com.ar. Todos los derechos reservados. Se prohíbe su copia o reproducción, total o parcial, por cualquier medio, de cualquier forma, manera o método, sin autorización expresa y por escrito. La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva de los autores y podría no expresar opinión o información alguna de IVAX Argentina S.A. o las empresas pertenecientes al mismo grupo. Este es un medio informativo sólo para los profesionales de la salud. La información presentada es meramente informativa por lo que no deberá de ser utilizada para fines diagnósticos ni terapéuticos. Distribución gratuita en Argentina.

