



**Ministerio  
de SALUD**

# **Guía Nacional para el abordaje de las dislipemias en el adulto**

**Uruguay 2019**



Ministro

**Dr. Jorge Basso**

Subsecretario

**Dr. Jorge Quian**

Directora General de la Salud

**Dra. Raquel Rosa**

Área Programática de Enfermedades No Transmisibles

**Dra. María José Rodríguez**

## **Autores:**

### **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.

### **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.

### **Dra. Silvia Lissmann.**

Médica internista. Gastroenteróloga. Sociedad  
Uruguaya de Aterosclerosis.

### **Dr. Fernando Machado.**

Médico internista. Cardiólogo. Sociedad Uruguaya  
de Cardiología.

### **Mag. en Nutrición Paula Moliterno.**

Especialista en nutrición en enfermedades crónicas  
no transmisibles. Escuela de Nutrición, UdelaR.

### **Dr. Franco Peverelli.**

Médico internista. Diabético. 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:**

### **Dra. Alicia Olascoaga.**

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

### **Dra. Elba Estévez.**

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

### **Dra. Natalia Miranda.**

Médica internista. Diabetóloga. Mag. en  
enfermedad aterotrombótica. Sociedad Uruguaya  
de Aterosclerosis.

### **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:

**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 Cairolí.**

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.

## Revisor Externo Extranjero

**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.

## **Esta guía se honra en tener al Prof. Emérito Dr. Jorge Torres Calvete como revisor nacional.**

*El Prof. Emérito Dr. Jorge Torres, entusiasta y tenaz, desarrolló a lo largo de su actividad profesional, nuevos proyectos con una visión siempre innovadora y una gran capacidad para formar equipos de trabajo, integrando diversas especialidades afines e impulsando a sus colaboradores, permanentemente, para alcanzar los objetivos propuestos. Trabajó incansablemente contribuyendo a la investigación científica, entre otros, en el campo de la aterosclerosis, logrando producir conocimientos de valor.*

*Promovió el desarrollo del primer consenso de dislipemias y posteriores, en el afán de optimizar el diagnóstico y tratamiento de esta patología.*

*Hoy, dos décadas después, contamos una vez más con su valioso aporte, que engrandece este trabajo.*

*El Prof. Emérito Dr. Jorge Torres fue un profesional destacado, maestro de más de veinte generaciones de médicos y, por sobre todo, un ser humano excepcional que permanecerá siempre presente en quienes tuvimos el privilegio de ser sus discípulos y amigos.*

# Índice

|  |    |  |  |
|--|----|--|--|
| Prefacio .....   | 9  |  |  |
| Introducción .....   | 12 |  |  |
| • Epidemiología de las dislipemias .....   | 12 |  |  |
| • Alcance y objetivo de la guía .....  | 12 |  |  |
| • Metodología .....  | 12 |  |  |
| • 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? .....  | 19 |  |  |
| b. Para la población adulta uruguaya, ¿con qué frecuencia y en qué condiciones debe realizarse el perfil lipídico? .....   | 20 |  |  |
| 3. ¿Qué utilidad tienen otros estudios diagnósticos? .....   | 26 |  |  |
| • Lipoproteína a .....   | 26 |  |  |
| • Apolipoproteína .....  | 26 |  |  |
| • Estudio genético .....   | 26 |  |  |
| 4. En la población adulta uruguaya, ¿cómo se estratifica el riesgo cardiovascular? .....   | 27 |  |  |
| • Riesgo residual .....  | 29 |  |  |
| 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? ..... | 29 |  |  |
| 6. a. En la población adulta uruguaya, ¿cuándo se debe iniciar el tratamiento con hipolipemiantes? .....   | 32 |  |  |
| a. Estatinas .....   | 32 |  |  |
| b. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿cuándo y cómo asociar hipolipemiantes? .....   | 35 |  |  |
| Ezetimibe .....  | 35 |  |  |
| Fibratos .....   | 35 |  |  |
| Resinas secuestradoras de ácido biliar .....   | 36 |  |  |
| Niacina .....  | 36 |  |  |
| Omega 3 .....  | 36 |  |  |
| c. En la población adulta uruguaya con hipertrigliceridemia, ¿cuándo se debe iniciar el tratamiento con hipolipemiantes? .....   | 38 |  |  |
| 7. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿cuáles son las recomendaciones nutricionales? .....  | 43 |  |  |
| 8. En la población adulta uruguaya con dislipemia, ¿qué otros factores se deben considerar con relación al estilo de vida? .....   | 46 |  |  |
| Actividad física .....   | 46 |  |  |
| Factores psicológicos .....  | 50 |  |  |
| Cesación de tabaquismo .....   | 50 |  |  |
| Horas de sueño .....   | 50 |  |  |
| 9. ¿Qué nuevos fármacos se encuentran disponibles? .....   | 53 |  |  |
| 10. ¿Cómo se define la intolerancia a las estatinas y cuál es el manejo práctico recomendado ante su planteo? .....  | 54 |  |  |
| 11. En la población adulta uruguaya con dislipemia tratada con estatinas, ¿cuáles son los efectos adversos más relevantes? .....   | 57 |  |  |
| 12. ¿Cómo se realiza el control del paciente con dislipemia y el seguimiento de los efectos adversos? .....  | 61 |  |  |
| 13. Situaciones especiales .....   | 65 |  |  |
| Dislipemia en la ERC .....   | 67 |  |  |
| Hipercolesterolemia familiar .....   | 74 |  |  |
| Dislipemias en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana .....   | 78 |  |  |
| Dislipemia en la mujer en edad reproductiva .....  | 81 |  |  |
| Manejo de la dislipemias en personas ancianas .....  | 85 |  |  |
| Dislipemia en las enfermedades autoinmunes .....   | 89 |  |  |
| Glosario .....   | 92 |  |  |



## Prefacio

Las enfermedades vasculares consecuencia de la aterosclerosis, constituyen una de las principales causas de mortalidad en nuestra población.

Uno de los reportes científicos más trascendentes del siglo anterior surgió del seguimiento de enfermos en Framingham que reveló que la aterosclerosis no constituía una patología de curso progresivo lineal ineluctable con el paso de los años, sino que era influida por factores de riesgo, uno de los cuales era la alteración de la cuantía y calidad de los lípidos: dislipemias.

A partir de esa circunstancia crecen en forma impresionante los trabajos básicos dirigidos a conocer el metabolismo lipídico, sus alteraciones, su dimensión epidemiológica, su patogenicidad y por otro lado los del médico clínico para prevenir, detectar precozmente y corregir las anormalidades.

Nuestro medio se movilizó rápidamente. Los patólogos centrados en el estudio del endotelio donde se desarrollaba la historia de la placa de ateroma, los clínicos afanados en la precisión diagnóstica para la correcta prevención y en el tratamiento no medicamentoso basado en cambios del estilo de vida y la más fundamentada utilización de fármacos nacientes.

Época fermental en la que se sucedían trabajos científicos, libros, congresos, encuentros con expertos internacionales, cursos. Se integraron diversas disciplinas médicas, se formaron sociedades científicas nacionales e internacionales.

En el afán de recorrer caminos comunes en el diagnóstico, prevención y terapéutica que conlleven mejores resultados e inclusive una discusión ordenada de los dilemas no resueltos, se realizaron Consensos Nacionales de Lípidos en los años 1995 y 1998.

Se avanzaba en el conocimiento y en la realidad para transformarla, con enorme esfuerzo comunicacional

hacia toda la comunidad médica pasando todos de la ignorancia de un problema a un camino hacia la verdad con verdades provisorias y cambiantes.

Simultáneamente se trabajaba en la misma dirección con otros factores de riesgo reconocidos: diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, que habían conducido a consensos con particular definición de esas patologías como factores de riesgo vascular. Estudios observacionales revelaban que en la población adulta los factores de riesgo se sumaban, mientras que estudios epidemiológicos revelaron que esta sumatoria agravaba el riesgo en forma geométrica no aritmética.

El concepto de riesgo vascular global (RGB) nace a fines del siglo XX y en el actual, a través de una visión integral del paciente. Ello da lugar a un intenso trabajo para definir tablas de RVG. En nuestro país dio lugar a la realización de un 1er. Consenso Nacional de Aterosclerosis, en 2004, en un esfuerzo por estratificar los factores de riesgo y definir conductas integrales.

En las distintas etapas, las dislipemias ocupan un lugar protagónico principal.

Los datos más recientes evidencian:

- a. que la consecuencia de la aterosclerosis, enfermedades cardio y cerebro vasculares, constituyen la 1ª causa de mortalidad en nuestro país;
- b. que entre los 25 y 64 años, un 20% de la población tiene dislipemias y dentro de ese grupo, entre los 55 y 64 años, la presenta un 35%;
- c. que existen diferentes posturas en su enfrentamiento.

Por esa razón, para optimizar los resultados en prevención, detección precoz y tratamiento de las dislipemias, se plantea la estandarización del

proceso asistencial a través de una Guía Nacional de Práctica Clínica.

Los estudios poblacionales identifican un grupo en riesgo, por fuera de nuestras anteriores propuestas de abordaje. Se cataloga como un grupo con riesgo vascular residual que presenta, entre otros elementos definitorios, una dislipemia aterógena con HDL bajo, TG elevados y cLDL pequeñas y densas. Surge en su estudio, su vinculación con el síndrome metabólico, cuyo diagnóstico y tratamiento no son un objetivo en esta guía.

### **Detengámonos en algunos aspectos del mayor interés:**

#### **1. En el plano del diagnóstico.**

**A.** Para la persona adulta, tomando como eje los 40 años, recomienda el tamizaje a partir de esa edad y si existen factores de riesgo realizar los exámenes con antelación. Asimismo, la reiteración del perfil lipídico debe repetirse cada 2 años en el 1er caso y anualmente en el 2º. Estratifica personalizando

**B.** Jerarquiza el cálculo del colesterol no HDL (CT-cHDL) cuando las cifras de TG son menores a 200 mg/dl, en virtud de su buena correlación con el RCV.

**C.** En el mismo sentido aconseja, cuando excepcionalmente se justifica, el estudio de lipoproteína a, apolipoproteínas y estudios genéticos.

**D.** La hipertrigliceridemia aislada, sin potencial aterogénico es una dislipemia con riesgo de afectación pancreática. La actualiza y da recomendaciones sobre su manejo.

#### **2. En el plano terapéutico** es de interés detenerse en las estatinas.

**A.** Por un lado, ante la propuesta de la escuela americana (2013) de fijar como referencia meta

para la prescripción y dosis de estatinas el nivel de RCV y no el LDL como hasta entonces, la guía se manifiesta fundamentalmente concordante con la escuela europea, tomando como objetivo meta alcanzar valores de LDL predeterminados.

**B.** Por otra parte, aconsejamos detenerse en la lectura del análisis ante la intolerancia y reacciones adversas, su diagnóstico científico riguroso y los cambios de conducta, que en este caso con limitaciones terapéuticas medicamentosas se impone, pero que constituye un camino que el clínico debería recorrer en innumerables otras situaciones que enfrenta en su práctica diaria.

**C.** Se refiere a ezetimibe, fibratos, resinas secuestradoras de ácidos biliares, niacina, fitosteroles que a pesar de su alcance limitado, pueden contribuir positivamente en la mejoría de algunas situaciones. Señala la falta de certezas en el uso de los omegas en las dislipidemias aterogénicas, limitándose su indicación para hipertrigliceridemias no aterogénicas.

**D.** Detalla dentro de las nuevas drogas la significación de los inhibidores de la PCSK9. Se reportan como efectivas en el descenso de lípidos y en mejorar RCV. Su uso se reserva para dislipemias familiares, casos de alto riesgo refractarios a tratamientos habituales, en lo que influye su elevado costo.

**E.** Actualiza el tratamiento no medicamentoso a través de cambios del estilo de vida promovidos por la nutrición y el ejercicio. Lo novedoso es lo referente a la repercusión de los factores psicológicos y el sueño no como consecuencia sino como eventuales condicionantes de las dislipemias.

#### **3. La guía hace recomendaciones en situaciones especiales:** en enfermos renales crónicos, en enfermos con VIH, en dislipemias genéticas, en

personas ancianas, en mujeres embarazadas y en quienes padecen enfermedades autoinmunes. Constituye un avance tener una guía para estas situaciones clínicas frecuentes.

4. Finalmente, todo lo anterior tiene enorme relevancia no solo por la trascendencia en salud de las dislipemias sino por el respaldo de la metodología que se eligió para dictaminar los dilemas planteados con las mejores evidencias. Desde la metodología para la adaptación de guías de mayor calidad existentes a lo local y el análisis bibliográfico hasta las recomendaciones en preguntas no

contempladas en las guías existentes, todo se realizó con los más exigentes criterios. La guía fue generada y monitoreada por un plantel de autores, colaboradores, participantes en consenso y revisor extranjero de reconocida solvencia en el tema.

El documento constituye un hito significativo y sin duda se conseguirá la mejora en el bienestar en salud de la población, el gran objetivo de la medicina.

Prof. Emérito Dr. Jorge Torres Calvete †

## Introducción

El desarrollo de la epidemiología clínica, la medicina basada en la evidencia y la investigación en salud le 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 de la población objetivo y disminuyen los costos evitando una atención inapropiada.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de morbilidad en Uruguay. La cardiopatía isquémica y el ataque cerebrovascular han sido las principales causas de mortalidad en

el mundo durante los últimos 15 años.<sup>1</sup> Estas 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.

### 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  $\geq 200$  mg/dl en el año 2013.

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

### 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 morbilidad y discapacidad, siendo este un objetivo estratégico contenido dentro de los "Objetivos Sanitarios Nacionales 2020" del Ministerio de Salud Pública.

### Metodología

El grupo de trabajo optó por 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”, elaborada por el Ministerio de Salud de Argentina y la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Argentina.<sup>3</sup>

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, Fistera.

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 fueron:

- “Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult”. Canadian Cardiovascular Society, 2016.
- “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 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 |
|--------------------|--|------------------------|
| <b>Alto</b>        | Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.  | ⊕⊕⊕⊕                   |
| <b>Moderado</b>    | 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. | ⊕⊕⊕⊖                   |
| <b>Bajo</b>        | La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.  | ⊕⊕⊖⊖                   |
| <b>Muy bajo</b>    | 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   |
|--------------------------------|--|---|
| <b>Pacientes</b>               | 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.  |
| <b>Clínicos</b>                | 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. |
| <b>Trazadores de políticas</b> | 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 se 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 la 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.agreertrust.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 transporta colesterol y triglicéridos en un grado variable, el 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.<sup>1</sup>

### Según el perfil lipídico:<sup>2</sup>

- 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 <sup>3</sup> | Receptor de cLDL       | Autosómica dominante | 1/250 heterocigota<br>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"> <li>Grasas saturadas y colesterol</li> <li>Ácidos grasos trans</li> <li>Hidratos de carbono</li> <li>Alcohol</li> </ul> | ↑  | ↑  |       |
| Sobrepeso, obesidad   | ↑  | ↑  | ↓     |
| Sedentarismo  |    | ↑  |       |
| Tabaquismo  |    | ↑  | ↓     |

Debidas a otra patología (Tabla 5).

**Tabla 5. Debidas a patologías**

| Causa  | CT | TG | C-HDL |
|--|----|----|-------|
| Diabetes Mellitus 2  | ↑  | ↑  |       |
| Hipotiroidismo   | ↑  | ↑  |       |
| Enfermedad Hepática <ul style="list-style-type: none"> <li>Obstructiva</li> <li>Hepatitis</li> </ul>                                 | ↑  | ↑  |       |
| Enfermedad renal <ul style="list-style-type: none"> <li>ERC preterminal</li> <li>Hemodiálisis</li> <li>Síndrome nefrótico</li> </ul> | ↑  | ↑  | ↓     |
| Cushing  | ↑  | ↑  |       |
| Lipodistrofias   |    | ↑  |       |
| Lupus Eritematoso Sistémico. <sup>4</sup><br>Artritis reumatoidea<br>HIV   | ↑  | ↑  | ↓     |
| Stress   |    | ↑  |       |

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.<sup>5</sup>

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 hombres de 40 años o más y en mujeres postmenopáusicas o a cualquier edad 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), 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 65 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), aneurisma de aorta abdominal (diámetro mayor de 3cm o antecedentes de cirugía por aneurisma de aorta), (Tabla 6).<sup>1,2,3,4</sup>

**Tabla 6: Tamizaje de dislipemia.**

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hombres <math>\geq</math> de 40 años</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Mujeres postmenopáusicas</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; de 40 años con:<ul style="list-style-type: none"><li>• ECV</li><li>• Signos clínicos como arco corneal, xantomas, xantelasmas</li><li>• HTA</li><li>• DM</li><li>• Aneurisma de aorta abdominal</li><li>• Tabaquismo</li><li>• Obesidad (IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>)</li><li>• ERC</li><li>• Antecedentes Familiares de dislipemia.</li><li>• Historia familiar de ECV prematura.</li><li>• Enfermedad autoinmune sistémica</li><li>• VIH</li><li>• Disfunción eréctil</li><li>• EPOC</li><li>• Estados hipertensivos en el embarazo</li></ul></li></ul> |

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, su potencial tratamiento, y los costos para el sistema de salud. 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.<sup>5</sup> La edad promedio de inicio del primer evento vascular en este grupo es de 38 años,<sup>6</sup> y la tasa de supervivencia a los 30 años es marcadamente menor.<sup>7</sup> En las directrices sobre la prevención de enfermedades cardiovasculares AHA 2011, el antecedente de EHE, se establece como un factor de riesgo CV independiente.<sup>8</sup>

## 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 hombres de 40 años o mayores y mujeres postmenopáusicas, sin alteraciones en el perfil lipídico y sin factores de riesgo cardiovascular.

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

**Tabla 7: Frecuencia de tamizaje anual de dislipemia**

- 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,  $cLDL = CT - (cHDL + cVLDL)$ .<sup>9</sup> El valor del cVLDL se calcula dividiendo el nivel de triglicéridos entre 5 ( $cLDL = CT - (cHDL + TG/5)$ ).

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

*Fórmula de Friedwald: aplicable si  $TG \leq 400$  mg/dl*

$$cLDL = CT - (cHDL + TG/5)$$

En los pacientes con hipertrigliceridemia más pronunciada, los niveles de cLDL se deben medir

directamente (cLDL directo) mediante técnica de inmunoprecipitación.<sup>10</sup>

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

La medición directa del cLDL es costosa y no se recomienda en forma rutinaria.

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

$$Colesterol\ noHDL = CT - cHDL$$

Se recomienda realizar su cálculo sistemáticamente cuando los triglicéridos son > de 200mg/dl.<sup>12</sup>

Ante discordancia entre los valores de cLDL y c noHDL, el RCV se alinea con el c noHDL.<sup>13</sup>

### 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.<sup>14, 15</sup>

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.<sup>16, 17, 18,</sup>

<sup>19, 20, 21</sup>

Para los pacientes, laboratorios y médicos, obtener el perfil lipídico sin ayuno representaría una simplificación sin implicancias negativas para el pronóstico, diagnóstico y tratamiento de la prevención de enfermedades cardiovasculares.<sup>22</sup>

Sin embargo, los trabajos que fundamentan este concepto generalmente no especifican qué consideran ayuno.

El GEG, de acuerdo a los aspectos mencionados previamente, recomienda un período sin ingestas de ocho horas para realizar el perfil lipídico.

Para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertrigliceridemias mayores de 400 mg/dl, se recomienda 12 horas de ayuno.<sup>23</sup>

|  | Recomendamos realizar tamizaje en:   |
|--|--|
| Recomendación Débil<br>Opinión de expertos | Hombres $\geq$ 40 años   |
|  | Mujeres postmenopáusicas   |
|  | < de 40 años con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECV</li> <li>• Signos clínicos como arco corneal, xantomas, xantelasmas</li> <li>• HTA</li> <li>• DM</li> <li>• Aneurisma de aorta abdominal</li> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Obesidad (IMC = 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• ERC</li> <li>• Antecedentes familiares de dislipemia.</li> <li>• Historia familiar de ECV prematura.</li> <li>• Enfermedad autoinmune</li> <li>• VIH</li> <li>• Disfunción eréctil</li> <li>• EPOC</li> <li>• EHE del embarazo</li> </ul> |

|   | Recomendamos realizar tamizaje en:   |
|---|--|
| <p>Recomendación Débil<br/>Opinión de expertos</p>                  | <p><b>Tamizaje cada 2 años:</b></p> <p>Personas sin alteraciones en el perfil lipídico y sin factores de riesgo cardiovascular.</p> <p><b>Al menos en forma anual, si presenta alguna de éstas condiciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión arterial.</li> <li>• DM</li> <li>• Obesidad.</li> <li>• Enfermedad autoinmune.</li> <li>• Aneurisma de la aorta torácica.</li> <li>• Engrosamiento de la íntima carotídea.</li> <li>• LDL mayores que 190 mg/d</li> <li>• ERC</li> </ul> |
| <p>Recomendación Fuerte<br/>Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> | <p>Se recomienda ayuno de ocho horas para realizar el perfil lipídico.</p> <p>Para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertrigliceridemias mayores de 400 mg/dl, se recomienda 12 horas de ayuno</p>   |

### 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. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Mar 28;307(12):1302–9
14. Nunnelee JD. Review of an article: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease and death in men and women.
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014; 384:626–35.



20. 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.
21. 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.
22. Nordestgaard BG. Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(13):1637.
23. 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 coronaria.<sup>1</sup> Se considera un factor de riesgo, independiente para enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Se estima que la prevalencia de Lp(a) elevada, mayor a 30 mg/dL, tiene una prevalencia en la población general próxima al 20%.

Se destaca que si bien identificar a este grupo de pacientes condicionará un abordaje más agresivo de los factores de riesgo cardiovascular, se anticipa, como será abordado más adelante, que la estrategia con respecto al manejo de las fracciones lipídicas continúa siendo un descenso aún mayor del cLDL, dado que 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.<sup>2</sup>

Se recomienda su determinación en las siguientes situaciones:

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular prematura.
2. Pacientes con fuerte historia familiar de enfermedad coronaria sin otras dislipemias.
3. Pacientes con antecedentes familiares de Lp(a) elevada.

4. Pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

5. Pacientes con recurrencia de manifestaciones de enfermedad aterosclerótica a pesar de tratamiento con hipolipemiantes.

#### Apolipoproteína:

Las lipoproteínas que transportan colesterol y triglicéridos están compuestas en parte por apolipoproteína. Por ejemplo, cada molécula de cLDL contiene una de apolipoproteína B (apo B). Las apo B 100, tiene origen a nivel hepático, y acompañan por tanto a las VLDL, IDL, VLDL, LDL pequeña y densa, Lp(a), entre otras. Las apo B 48, tiene origen en el intestino, y son la apolipoproteína principal de los QM. Si bien se ha demostrado que los niveles de apo B son predictores de riesgo de similar precisión que cLDL<sup>3</sup>, su limitada accesibilidad hace que no se recomiende su dosificación en forma sistemática.

En efecto, al comparar su eficacia en estimar el riesgo cardiovascular utilizando la dosificación de apo B, versus c noHDL, el valor predictivo favoreció el uso del c noHDL, siendo este último universalmente disponible y sin costo.

Por lo tanto la dosificación de apo B como apo A y la aplicación de índices apoB/A, se limita a estudios de investigación y no a la práctica clínica.

#### Estudio genético:

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

En menores y jóvenes, valores de cLDL mayores de 155 mg/ml son un fuerte indicador de presencia de mutación del receptor de LDL de acuerdo a resultados del programa nacional y recomendaciones europeas.<sup>4,5</sup>

Los score clínicos para el diagnóstico de HF como el holandés ayudan a definir el diagnóstico clínico y la

indicación del estudio (ver hipercolesterolemia familiar).

En caso de sospecha de HF, de acuerdo al score MEDPED para definir indicación de este estudio, se recomienda la consulta con referentes en los prestadores de salud 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.

### 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. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. Data in more than 1000 children. Circulation 2003; 107:1473–8.
5. Wiegman A, Samuel S, Gidding GF, Watts M, Chapman J, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, verna M, Boileau C, Borén J et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment European Heart Journal, Volume 36, Issue 36, 21 September 2015, Pages 2425–2437, Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.

## 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).<sup>1</sup>

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, angor, ataque cerebrovascular) en los próximos 10 años y utiliza las siguientes variables: género, edad, tabaquismo, presión arterial sistólica (PAS), DM, CT.

Dicha aplicación, actualizada en el año 2018, 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 predicción charts)**

|                         |                           |
|-------------------------|---------------------------|
| RCV < 10%               | <b>Riesgo CV bajo</b>     |
| RCV entre 10 y < de 20% | <b>Riesgo CV moderado</b> |
| RCV entre 20 y < de 30% | <b>Riesgo CV alto</b>     |
| RCV entre 30 y < de 40% | <b>Riesgo CV muy alto</b> |
| RCV $\geq$ 40%          | <b>Riesgo CV crítico</b>  |

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: <sup>2,3,4</sup>

- Aterosclerosis clínica: Infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), angor 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). <sup>5</sup>
- DM 1 de más de 15 años 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.
- Albuminuria.

## Riesgo residual

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 o riesgo lipídico residual, contribuye al riesgo residual macro y microvascular. 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).<sup>6</sup>

## 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. Bulugahapitiya 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.

Con la publicación de las guías norteamericanas a finales del año 2013 se generó un intenso debate. Estas 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 de beneficio del uso de estatinas.

Por otra parte, expertos europeos señalan que definir una meta terapéutica mejora la comunicación con el paciente, la adherencia, individualiza el tratamiento, motiva al paciente y a su médico tratante. Además estas guías de práctica clínica incluyen el manejo de todo el abanico de dislipemias.

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.

El GEG optó por utilizar metas terapéuticas (porcentaje de descenso y valores a alcanzar).

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

| Resumen de evidencia y recomendaciones  |  |   |
|---|--|---|
| Recomendación del GEG <sup>1</sup>  | Riesgo muy alto entre (30 y < de 40%) y crítico (≥ 40%)<br><br>Prevención secundaria y otras situaciones de alto riesgo* | Objetivos de reducción del 50% de cLDL o menor a 70 mg/dl <sup>1 **</sup>   |
| Recomendación fuerte<br>Alto nivel de evidencia<br><br>⊕⊕⊕⊕   | Riesgo alto mayor de 20%   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo de reducción</li> <li>• del 50% de cLDL o menor a 70 mg/dl</li> </ul>   |
| Recomendación fuerte<br>Alto nivel de evidencia<br><br>⊕⊕⊕⊕   | Riesgo moderado<br>10–19%  | <p><b>A.</b> cLDL menor de 70 mg/dl si tiene alguna de estas condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>cLDL ≥ 130 mg/dl</b></li> <li>• <b>Hombres ≥ 50 años o mujeres ≥ 60 años con las siguientes condiciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» cHDL descendido</li> <li>» Glicemia de ayuno alterada (GAA)</li> <li>» Circunferencia abdominal mayor de 94 y 90 cm para hombres y mujeres respectivamente</li> </ul> </li> <li>• <b>HTA con HVI</b></li> </ul> <p><b>B.</b> Sin condiciones asociadas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>cLDL &lt; 100 mg/dl</b></li> </ul> |
| GEG <sup>1</sup>  | Bajo riesgo<br>RCV a 10 años < 10%   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objetivo terapéutico</li> <li>• cLDL menor a 130 mg/dl</li> </ul>  |
| <p>* Aterosclerosis clínica: infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), angor 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>DM2 (hay evidencia de mayor riesgo en pacientes con 40 o más de edad). DM1 de más de 15 años 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. 2, 3,4</p> <p>** Para categorías de muy alto riesgo/ riesgo crítico, algunas guías recomiendan como objetivo terapéutico valores de cLDL menores de 50mg/dl.</p> |  |   |

DM2 (hay evidencia de mayor riesgo en pacientes con 40 o más de edad). DM1 de más de 15 años 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. 2, 3,4

\*\* Para categorías de muy alto riesgo/ riesgo crítico, algunas guías recomiendan como objetivo terapéutico valores de cLDL menores de 50mg/dl.

### **Objetivo para cNoHDL**

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

### **Referencia bibliográfica**

1. 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>
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.

## 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.<sup>1</sup>

### 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.<sup>2,3,4,5,6</sup>

Estos potentes hipolipemiantes actúan inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-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.<sup>6</sup>

A su vez presentan efectos pleiotrópicos actuando a nivel de múltiples funciones biológicas vasculares, contribuyendo a la disminución de los eventos cardiovasculares.<sup>1,7</sup>

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.<sup>8</sup> Este beneficio se presenta en pacientes con distintos niveles de riesgo, inclusive en personas sin hipercolesterolemia y es independiente del tipo de estatina utilizada.<sup>6,8,9</sup>

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.<sup>6,7,8,9,10</sup>

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 hipertrigliceridemias severas en monoterapia.<sup>11</sup>

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. El objetivo en estos pacientes es lograr la reducción del 50% de cLDL o lograr una cifra de cLDL menor de 70 mg/dL.

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.

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**

| <b>Alta Intensidad</b>          | <b>Moderada intensidad</b>          |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Reducción cLDL 50%</b>       | <b>Reducción cLDL 30% a &lt;50%</b> |
| <b>Atorvastatina 40-80mg</b>    | <b>Atorvastatina 10-20mg</b>        |
| <b>Rosuvastatina 20-40mg/dl</b> | <b>Rosuvastatina 5-10mg</b>         |
|                                 | <b>Sinvastatina 20-40mg</b>         |
| <b>Una dosis diaria</b>         |                                     |

## Resumen de evidencia y recomendaciones

| Recomendación  | RCV  | Intensidad tratamiento con estatinas   |
|--|--|--|
| GEG  | Riesgo muy alto entre (30 y < de 40%) y crítico ( $\geq 40\%$ )<br><br>Prevención secundaria y otras situaciones de alto riesgo* | Alta intensidad<br><br>Reducción 50% del cLDL y/o menos de 70 mg/dl**  |
| Recomendación fuerte<br>Alto nivel de evidencia<br>$\oplus\oplus\oplus\oplus$            | Riesgo alto $\geq 20\%$  | Alta o moderada intensidad<br><br>Reducción 50% del cLDL y/o menos de 70 mg/dl   |
| Recomendación fuerte<br>Alto nivel de evidencia<br>$\oplus\oplus\oplus\oplus$            | Riesgo moderado<br>10-19%  | Considerar estatinas para alcanzar cLDL < 70 mg/dl si presenta alguna de las situaciones siguientes <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>cLDL <math>\geq 130</math> mg/dl c NoHDL <math>\geq 160</math>mg/dl</b></li> <li>• <b>Hombres <math>\geq 50</math> años o mujeres <math>\geq 60</math> años con:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» GAA, cintura &gt;94 y 90,</li> <li>» HTA con HVI</li> </ul> </li> </ul> <100mg/dl si no presenta situaciones asociadas |
| Recomendación fuerte<br>Alto nivel de evidencia<br>$\oplus\oplus\oplus\oplus$<br><br>GEG | Bajo riesgo<br>RCV a 10 años < 10%   | No se recomienda iniciar tratamiento farmacológico<br><br><130 mg/dl cLDL  |

\*Aterosclerosis clínica: Infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), angor 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). DM1 de más de 15 años 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.<sup>2</sup>

## 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, 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.<sup>12</sup> Las drogas a considerar asociar para reducir cLDL son ezetimibe, resinas secuestradoras de ácidos biliares y los inhibidores de PCSK-9.<sup>13</sup>

La asociación con fibratos se debe considerar en el tratamiento de las hiperlipemias combinadas con hipertrigliceridemia moderada a severa.<sup>13</sup>

### 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.<sup>14, 15</sup> 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.<sup>16</sup> Esta combinación también mostró ser efectiva en la reducción del cLDL como de los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica.<sup>17</sup>

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 presenta contraindicaciones para su uso.

### Fibratos

Son fármacos indicados con el objetivo de descender 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 ( $\geq 200$  mg/dL) y HDL bajo ( $< 40$  mg/dL), pero no logró disminuir los eventos coronarios ni la mortalidad, tanto en prevención primaria como secundaria.<sup>18</sup>

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.<sup>19</sup> Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con TG  $\geq 204$  mg/dl y cHDL  $< 34$  mg/dl, existió una reducción del desenlace final, con una tendencia a la significación estadística ( $p=0,06$ )

El gemfibrozil y las estatinas compiten en su metabolización hepática, determinando mayor interacción farmacocinética. Su uso concomitante asocia una mayor probabilidad de miopatía y rabdomiólisis, por lo cuál esta asociación no es recomendada.<sup>20</sup>

No existen estudios clínicos con la combinación de estatinas y ciprofibrato, de uso frecuente en nuestro medio.

El uso de fibratos cobra relevancia en pacientes con dislipemia aterogénica (riesgo residual) e hiperlipemia combinada, con niveles elevados de triglicéridos ( $\geq 200$  mg/dL) y bajos de cHDL ( $< 40$  mg/dL), donde podrían emplearse asociados a estatinas para el descenso de los triglicéridos.<sup>13</sup>

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.<sup>11, 19, 20</sup>

### 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 e cHDL. La colestiramina ha mostrado beneficio en disminuir los eventos cardiovasculares en prevención primaria.<sup>21</sup>

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.<sup>22</sup> La adición de colesevelam al tratamiento con estatinas demostró una reducción adicional en los niveles de cLDL.<sup>23, 24, 25</sup>

Asociados a dosis bajas de estatinas se obtiene un descenso del cLDL comparable al tratamiento con altas dosis.<sup>26</sup>

No hay evidencia suficiente que demuestre que la asociación de este fármaco con estatinas disminuya el riesgo cardiovascular y la mortalidad.<sup>22</sup>

Se ha demostrado que el colesevelam disminuye la glucemia y la hemoglobina glicosilada.<sup>13, 22</sup>

Su uso está contraindicado en pacientes con hipertrigliceridemia mayor de 500 mg/dL.<sup>22</sup>

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.

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.<sup>27, 28</sup> Su uso se limita al tratamiento de segunda línea en las hipertrigliceridemias.<sup>13</sup>

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

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 son contradictorios, no existiendo al día de hoy evidencia sólida que respalde su uso para la reducción del riesgo cardiovascular.<sup>29, 30</sup>

## Resumen de evidencia y recomendaciones

|   |   |
|---|---|
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia<br/>⊕⊕⊕⊕</p>      | <p>Se recomienda el uso de estatinas como principal fármaco para alcanzar los objetivos de cLDL y disminuir el riesgo cardiovascular</p>  |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia<br/>⊕⊕⊕⊕</p>      | <p>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.</p> |
| <p>Recomendación débil<br/>Calidad de evidencia moderada<br/>⊕⊕⊕⊖</p> | <p>Se debe considerar la utilización de ezetimibe para la reducción del cLDL en pacientes con intolerancia o contraindicación para el uso de estatinas</p>  |
| <p>Recomendación débil<br/>Calidad de evidencia baja<br/>⊕⊕⊖⊖</p>     | <p>Se puede considerar utilizar resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia en pacientes con intolerancia o contraindicaciones para el uso de otras terapias.</p>  |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia<br/>⊕⊕⊕⊕</p>      | <p>Se recomienda no asociar fibratos con estatinas para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos</p>  |
| <p>GEG</p>  | <p>En pacientes con altos valores de triglicéridos (<math>\geq 200</math> mg/dL) y bajos niveles de cHDL (<math>&lt; 40</math> mg/dL) se puede considerar el uso de fenofibrato asociado a estatinas</p>                |

## 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 varían en función de las distintas sociedades. La Asociación Americana de Endocrinología define como niveles plasmáticos normales a valores menores a 150 mg/dL, límite alto entre 150 a 199 mg/dL, valores altos a aquellos comprendidos entre 200 y 499 mg/dL y muy alto a mayores o iguales a 500 mg/dL.<sup>13</sup>

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 de HTG y evaluar el riesgo cardiovascular total cuando ésta no es severa.

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.<sup>14,15</sup> La pérdida de peso es la medida que mayor impacto tiene sobre los triglicéridos.<sup>11,20</sup>

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, no son recomendadas para el tratamiento de HTG severas en monoterapia.<sup>11,20</sup>

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 y no el RCV condiciona el tratamiento inicial. Se consideran de primera línea

a los fibratos +/- ácidos grasos omega 3 (2-4gr/día), dividido en dos dosis.<sup>31</sup>

Los fibratos son reductores de los TG, disminuyéndolos entre un 20 a 35%, asociando un aumento del cHDL hasta un 18%.<sup>13,20</sup> Están indicados como fármacos de primera línea en pacientes con HTG muy altas (TG >= 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.<sup>13</sup>

Están contraindicados en hepatopatías y deben utilizarse con cuidado en pacientes con ERC y en pacientes bajo tratamiento con warfarina.

Los ácidos grasos omega 3 (AOmega3) disminuyen los TG entre un 25 a 45%, asocian un aumento del 3% del cHDL y de 5-10% del cLDL.<sup>32</sup> No han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares ni la mortalidad. En pacientes con hipertrigliceridemia severa no han demostrado disminuir el riesgo de pancreatitis.<sup>11,12,33,34</sup> 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. La dosis efectiva es 2 a 4 gr/día.<sup>13,20</sup>

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 a 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.<sup>11,20</sup> Se puede considerar su uso como tratamiento de segunda línea en hipertrigliceridemias > 500 mg/dL, asociados a fibratos u omega 3 o solos en caso de intolerancia a éstos.<sup>13</sup>

## Resumen de evidencia y recomendaciones

|  |  |
|--|--|
| <p>Recomendación débil<br/>Calidad de evidencia moderada</p> <p>⊕⊕⊕⊖</p> | <p>Se recomienda el tratamiento con fibratos en pacientes con niveles de triglicéridos muy alto (&gt; 500 mg/dL).</p>  |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>      | <p>La asociación con suplementos de AOmega 3, 2 a 4 g/día puede considerarse en el tratamiento de hipertrigliceridemias severas (&gt;500 mg/dL) a pesar del uso de fibratos.</p> |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>      | <p>No se recomienda el tratamiento con suplementos de omega 3 para la reducción del riesgo cardiovascular</p>  |

### Referencia bibliográfica

1. Hayward R, Krumholz H. Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets. An open letter to de adult treatmen panel IV of the National Institus of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5: 2-5.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.
3. 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, Bhalan 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, McNeer 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, Le Beaut 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. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006; 6:52D-61D.



21. 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.
22. Jones MR, Nwose OM. Role of colessevelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013; 13:315 –23.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Rizos E, Ntzani E, Kostapanos MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid. *JAMA*. 2013; 308:1024–33.
31. Catapano L, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. ESC Scientific Document Group; 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, *European Heart Journal*, 2016; 37: 2999–3058
32. Harris WS. N-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65 Suppl:S1645–54.
33. 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.
34. Theingi A, Halsey J, Kromhout D, Hertzfel C, Gerstein MD, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse J, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew E, Bosch J. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks *JAMA Cardiol*.doi:10.1001/jamacardio. 2017. 5205. Published online January 31, 2018.

## 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/m<sup>2</sup>) y una circunferencia de cintura menor a 94 cm y 90 cm para hombres y mujeres respectivamente.<sup>1</sup>

En adultos con sobrepeso (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> y < a 30 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), existe una relación directa entre el peso perdido asociado a cambios en el estilo de vida y la mejora en el perfil lipídico.<sup>2</sup>

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.

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,<sup>3</sup> aunque sí ha mostrado tener impacto sobre los triglicéridos (TG), a dosis elevadas (entre 2 a 4g/día).<sup>4,5</sup>

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.<sup>6,7</sup>

Efectos similares fueron observados con otros patrones dietéticos que toman elementos de la dieta mediterránea como la dieta Portfolio<sup>8</sup>, la dieta DASH<sup>9</sup>, o dietas con incrementos de frutas y verduras<sup>10</sup>, frutos secos<sup>11,12</sup> o fibra<sup>13</sup>

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

a. Un patrón de dieta tipo mediterránea implica:

Aumentar el consumo de frutas y vegetales, cereales integrales (arroz, harina de trigo, etc), cereales de grano entero (avena, quinoa, amaranto, trigo sarraceno, etc), leguminosas (porotos, lentejas, garbanzos, etc), pescados ricos en ácidos grasos omega 3 (palometa, salmón, bagre, lisa, atún, anchoa)

Disminuir el consumo de carnes rojas

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 pre-elaboradas de empanadas y tartas, bizcochería, símiles chocolate.

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.

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. 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. \*<sup>13,14,15</sup>

\* 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. 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.
2. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Extraído de <http://circ.ahajournals.org>
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Widmer RJ, Flammer AJ, MD, Lerman LO, Lerman M. “The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease”.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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
14. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523–1528.

15. 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) 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 mantener una actividad física (AF) regular tiene beneficio en la prevención de las ECV<sup>1,2</sup>. También se observó beneficio en el control de la HTA, la hipertrigliceridemia, en el riesgo de diabetes y mejora de los niveles de cHDL<sup>3</sup>.

Las recomendaciones generales para la población adulta sana es acumular al menos 150 minutos semanales de actividad física aeróbica de moderada a intensa. 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.<sup>4</sup> La AF de moderada a intensa trae beneficios en varios aspectos del capital humano que, en forma simultánea, interactúan beneficios físicos, emocional, intelectual, financiero, individual y social de cada individuo.<sup>5</sup> Sin embargo, cada vez se demuestran más beneficios por no ser sedentario, que se suman y se potencian a los beneficios de ser activo. El sedentarismo se disminuye con actividades leves de la vida cotidiana, no necesariamente con AF moderada a intensa, y es por ello que se debe tratar de limitar el tiempo prolongado sentado, así como

promover incorporar AF moderada para cada individuo.

Se ha observado que las personas que tienen menos horas prolongadas de tiempo sentado disminuyen niveles glucemia, insulinemia, menor prevalencia de DM2, HTA y eventos CV. La mortalidad disminuye en las personas que son activas y en las que son menos sedentarias mucho más que la suma de ambos factores protectores en forma aislada, lo contrario pasa cuando ambos factores dañinos se encuentran en forma concomitante (persona inactiva y muy sedentaria).<sup>6</sup> 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 condición física cardio-respiratoria.<sup>7</sup>

### Examen preparticipativo:

En personas asintomáticas, no se requiere 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.<sup>8</sup> 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 tenga las personas, y acondicionar la prescripción a su estado de salud.<sup>9</sup> Referir a otros especialistas en caso de ser necesario para ajustar la prescripción de la AF al resto del tratamiento. Los adultos mayores podrán requerir ejercicios adaptados a sus posibilidades motrices y funcionales.

### Prescripción del ejercicio y AF:

La prescripción de la actividad física debe realizarse como si fuera un fármaco más, se debe prescribir 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, el cual no debería ser superado (FC máx), estimada mediante la fórmula de Karvonen (FC máx= 220 - 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.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup>

**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.<sup>12</sup>

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.<sup>13</sup>

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 para conseguir el descenso de peso.

El ejercicio se puede realizar en sesiones continuas (20 a 60 minutos) o realizando ejercicios en forma intermitente de sesiones de 10 minutos con sus respectivos descansos.



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.<sup>14, 15, 16</sup> 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 y debilidad muscular (mialgias) 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   |
|--|--|---|--|
| <b>Frecuencia</b>  | ≥5 días por semana para maximizar el gasto calórico  | 2-3 días por semana   | ≥2-3 días por semana   |
| <b>Intensidad</b>  | 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                     |
| <b>Tiempo</b>  | 30-60 min · por día<br>Para promover o mantener la pérdida de peso, se recomienda 50-60 min · por día o más de ejercicio diario. | 2-4 series,<br>8-12 repeticiones para fuerza;<br>≤2 series,<br>12-20 repeticiones para resistencia muscular               | Mantener estiramiento estático por 10-30s,<br>2-4 repeticiones de cada ejercicio |
| <b>Tipo</b>  | 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 psicológicos

El estudio INTERHEART confirmó la importancia del estrés como factor de riesgo CV.<sup>17</sup>

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 Tabaquismo<sup>18</sup> en todos los pacientes se debe aplicar el siguiente ABC:

**A.** Averiguar 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.** Brindar 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.** 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](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 cardiometabólicos, mientras que la privación de sueño agrava la insulinoresistencia, la HTA, la hiperglicemia y la dislipemia y aumenta las citoquinas inflamatorias.<sup>19</sup>

## Resumen de evidencia y recomendaciones

|   |  |
|---|--|
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> | <p>Todos los adultos que fuman deben recibir consejo para dejar de fumar.</p>  |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> | <p>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.</p> |
| <p>Recomendación GEG</p>  | <p>Se recomiendan entre 6 a 9 horas de sueño nocturno.</p>   |

## Referencia bibliográfica

1. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. Arch Intern Med. 2007; 167(22):2453-2460.
2. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: The evidence. CMAJ. 2006; 174(6):801-809.
3. 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.
4. Remblay MS, Warburton DE, Janssen I, et al. New canadian physical activity guidelines. Appl Physiol Nutr Metab. 2011;36(1):36-46; 47-58.
5. DESIGNED TO MOVE: A Physical Activity Action Agenda. European Physical Education Association
6. 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.
7. 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.
8. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 10th Edition, American College of Sports Medicine, 2011.
9. 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.

10. 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.
11. 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; 8:558.
12. 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/107> Metabolism 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-guia-de-actividad-fisica>.
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 nuevos fármacos se encuentran disponibles?

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 LDL<sup>1</sup>. 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.<sup>2</sup>

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.<sup>3,4,5</sup>

Además de la eficacia en reducción de cLDL, ambas drogas han demostrado reducción de eventos cardiovasculares mayores estadísticamente significativas.<sup>6,7</sup>

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.<sup>8</sup>

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

Al momento de la publicación de la guía, este fármaco no se encuentra disponible en nuestro país. La posible incorporación a los Programas de Cobertura Universal estará sujeta a las etapas establecidas en la reglamentación correspondiente (ordenanza 740/19).

## 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.

## 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”<sup>1</sup>

La Asociación Europea de Aterosclerosis y el Grupo de Consenso Canadiense<sup>2</sup> 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?

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.<sup>2</sup>

Entre otras causas responsables se incluyen: hipotiroidismo, interacciones farmacológicas,

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

| Endógenos  | Exógenos   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada (mayor de 80 años)</li> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Etnia asiática</li> <li>• Bajo IMC</li> <li>• Antecedentes de dolores musculares, tendinosos, articulares</li> <li>• Antecedentes de CK alta de miopatía</li> <li>• AF de miopatía asociada a estatinas</li> <li>• Enfermedad Neuromuscular</li> <li>• Enfermedad renal severa</li> <li>• Insuficiencia hepática aguda/descompensada</li> <li>• Hipotiroidismo no tratado</li> <li>• DM</li> <li>• Polimorfismos genéticos (entre ellos Isoenzimas específicas de Citocromo P, variantes en gen SLCO1B1, polimorfismo C34353T en ABCB1)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altas dosis de estatinas</li> <li>• Alcoholismo</li> <li>• Consumo de cocaína, anfetaminas</li> <li>• Antisicóticos</li> <li>• Fibratos (particularmente Genfibrozilo)</li> <li>• Niacina</li> <li>• Amiodarona</li> <li>• Verapamil</li> <li>• Warfarina</li> <li>• Ciclosporina</li> <li>• Macrólidos</li> <li>• Antimicóticos azólicos</li> <li>• Inhibidores de la proteasa</li> <li>• Ejercicio extremo/inusual</li> </ul> |

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).<sup>3</sup>

**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 |

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

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.

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

Existe una marcada discordancia al evaluar SAMS reportados en ECA<sup>3</sup> 3-5% vs estudios observacionales, 10-29%<sup>4</sup>. 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.<sup>5</sup> 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. Ésto se debe al temor de desarrollo de efectos secundarios, especialmente síntomas musculares asociados a estatinas (SAMS: Statin Associated Muscl Symtoms) 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.<sup>1</sup>

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.

### 11.1 Síntomas musculares asociados a estatinas (SAMS)

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

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)<sup>3</sup>, 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; I<sup>2</sup> = 11%; 72 ensayos).<sup>4</sup>

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; I<sup>2</sup> = 11%; 16 ensayos), niveles elevados de aspartato aminotransferasa (OR 1,31; IC del 95%: 1,04–1,66 ; I<sup>2</sup> = 42%; 22 ensayos) y niveles elevados de alanina aminotransferasa (OR 1,28; IC del 95%: 1,11 a 1,48; I<sup>2</sup> = 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.<sup>5,6</sup>

No se hallaron diferencias clínicas ni estadísticas significativas en cuanto a la incidencia de miositis (OR 1,09 IC 0,85; 1,41) o de rabdomiólisis (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 rabdomiólisis. El tiempo hasta el inicio de los síntomas entre los pacientes que recibieron estatina fue de 35±31 días.<sup>6</sup>

## 11.2 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, seguro cuando en menor de 3 veces el valor basal. Retorna a niveles normales en 2 a 4 semanas.<sup>7</sup> No representa toxicidad hepática excepto que asocie elementos de colestasis.

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

**Tabla 15. Criterios diagnósticos de toxicidad hepática**

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

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.<sup>6,7,8,9</sup>

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.

### 11.3 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.<sup>9,10</sup>

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.<sup>9,10</sup>

El mecanismo a través del cuál 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.

### 11.4 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%,  $p=0,02$ ).<sup>11</sup>

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 fenofibrico).

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 rabdomiólisis en ninguna de las dosis de estatinas (OR 0, 86; IC 95%, 0, 29; 2, 56; P < 0, 05).<sup>9</sup>

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.

<sup>12,13</sup>

### 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.

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.

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 K, 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.<sup>1</sup>

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 hipolipemiente. Se recomienda reiterar el perfil lipídico luego de 8 semanas de aumento de dosis o de asociación con otro hipolipemiente.<sup>2,3</sup>

| Resumen de evidencia y recomendaciones                   |   |
|--|---|
| Recomendación débil<br>Calidad de evidencia baja<br>⊕⊕⊖⊖ | 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. <sup>4</sup> |

## Seguimiento de eventos adversos

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

### Miopatía

1. 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.
2. 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.
- 3. 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:
  - 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.

## 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.

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<br>Calidad de evidencia baja<br>⊕⊕⊖⊖                 | 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<br>Calidad de evidencia baja<br>⊕⊕⊖⊖                 | 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<br>Calidad de evidencia: alta<br>⊕⊕⊕⊕                | En los pacientes bajo tratamiento con estatinas que presenten síntomas musculares, fatigabilidad, debilidad muscular, mialgias, se sugiere realizar medición de CPK.  |
| Recomendación débil.<br>Calidad de la evidencia:<br>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<br>Calidad de evidencia<br>moderada<br>⊕⊕⊕⊖          | 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"> <li>• Fatiga o debilidad inusuales.</li> <li>• Pérdida del apetito.</li> <li>• Dolor abdominal.</li> <li>• Aparición de ictericia.</li> </ul>                   |

## 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, en parte, 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 estimado (FGe) menor a 60/ml/min/1.73m<sup>2</sup> u otras alteraciones funcionales persistentes (disfunción tubular, etc) con implicancias pronósticas.<sup>1, 2,3</sup> La Organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ha establecido una clasificación pronóstica de la ERC basada en estadios de FGe y albuminuria. Esta clasificación contempla una división de seis categorías de riesgo en función del FG (E1-E5), que se complementan con tres categorías de riesgo según la albuminuria (medida como cociente albuminuria/creatininuria) (tabla 16).<sup>3</sup>

**Tabla 16. Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria.**

| <b>Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria. Modificado de [3]</b> |       |                         |       | 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 <sup>2</sup> )                       | 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.<sup>4</sup> La prevalencia de ERC entre los países miembro de la comunidad económica europea varía entre 3.31% y 17.3%<sup>4</sup>. 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     | ↗       | ↑↑                 | ↔ ↓          | ↑                   |
| LDL colesterol       | ↗       | ↑↑                 | ↔ ↓          | ↑                   |
| HDL colesterol       | ↓       | ↓                  | ↓            | ↓                   |
| No HDL colesterol*   | ↗       | ↑↑                 | ↑            | ↑                   |
| Triglicéridos        | ↗       | ↑↑                 | ↑            | ↑                   |
| Lipoproteína A       | ↗       | ↑↑                 | ↓            | ↑↑                  |
| Apolipoproteína A-I  | ↘       | ↗                  | ↓            | ↓                   |
| Apolipoproteína A-IV | ↗       | ↓ ↘                | ↑            | ↑                   |
| Apolipoproteína B    | ↗       | ↑↑                 | ↔ ↓          | ↑                   |

\*No HDL Colesterol incluye VLDL, IDL y quilomicrones.

Niveles plasmáticos (↔) normales, (↑) aumentados, (↑↑) marcadamente aumentados y (↓) disminuidos comparado con individuos no urémicos. Niveles plasmáticos (↗) en aumento y (↘) en descenso con el deterioro del filtrado glomerular. Modificado<sup>4</sup>

**Dislipemia en ERC estadios 1-4.** La dislipemia es una complicación frecuente de la ERC y la alteración del metabolismo de las lipoproteínas está vinculada con el deterioro del filtrado glomerular y con el grado de proteinuria del individuo. 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 carbamitación. 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.<sup>5,6</sup>

**Dislipemia en el síndrome nefrótico.** La dislipemia es una complicación casi universal del síndrome nefrótico persistente. El metabolismo de lípidos y lipoproteínas está alterado en el síndrome nefrótico, 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 sano.<sup>4,6</sup>

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 tales 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. Los pacientes con ERC y proteinuria deberían ser tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) o bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II) independientemente de los valores de lípidos. De acuerdo con la evidencia disponible, la albuminuria no disminuye el efecto beneficioso del tratamiento con estatinas.<sup>5</sup> Considerando el alto riesgo cardiovascular en la ERC estadio 1 y 2 y la evidencia que demuestra que las estatinas son igualmente efectivas en presencia o no de proteinuria, las guías KDIGO recomiendan que los adultos mayores de 50 años con ERC y FG mayor o igual a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> deberían ser tratados con estatinas.<sup>3</sup>

**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 en diálisis de alto flujo (polisulfona, triacetato de celulosa) con reducción en los niveles de TG en plasma. Los niveles de cHDL usualmente están reducidos en pacientes bajo HD. El uso de dializados de bicarbonato se vincula a niveles más elevados de cHDL comparado con el uso de

dializados 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 disminuídos. 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 atenua 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.<sup>5,6</sup>

**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 de el tratamiento con simvastatina y ezetimibe en pacientes con ERC, no demostró beneficio sobre la progresión de la ERC en pacientes tratados.<sup>7</sup> Recientemente 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.<sup>8</sup> En un metanálisis 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 declinación del filtrado glomerular en pacientes con ERC fuera de diálisis.<sup>9</sup> Un meta análisis reciente 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.<sup>10</sup> 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<sup>11,12</sup>; estos efectos parecen influir indirectamente sobre la progresión de la ERC en esta población.

### Tratamiento

**Niveles de colesterol objetivo.** La enfermedad renal es una condición que coloca a los pacientes en alto riesgo de un evento cardiovascular a 10 años. La recomendación de meta de tratamiento se basa en si se trata de prevención primaria (cLDL <100 mg/dL) o prevención secundaria (cLDL < 70 mg/dL), evaluado en población con ERC no en diálisis. La evidencia es menos clara en la población en diálisis, por lo que la meta de niveles de colesterol aterogénico queda a juicio individual.<sup>13</sup>

### Fundamentos de las recomendaciones y sugerencias

Las estatinas disminuyen la mortalidad cardiovascular en ERC estadios 1-4, aunque el beneficio es menor

**Metaanálisis de estudios clínicos randomizados respecto a los factores clásicos de riesgo cardiovascular en la población con ERC y tratamiento con hipolipemiantes.**

| Autor           | n     | Intervención       | Etapas ERC | RR (IC 95%)      |
|-----------------|-------|--------------------|------------|------------------|
| Upadhyay (2012) | 19210 | Estatina+ezetimibe | ≤ 5ND      | 0,77 (0,71-0,83) |
|                 |       |                    | 5D (HD)    | 0,96 (0,80-1,15) |
| Palmer (2012)   | 35417 | Estatinas          | ≤ 5ND      | 0,76 (0,73-0,80) |
|                 |       |                    | 5D         | 0,95 (0,87-1,03) |
| Hou (2013)      | 17933 | Estatinas          | 2 – 3      | 0,69 (0,73-0,77) |
|                 |       |                    | 4          | 0,78 (0,63-0,96) |
|                 |       |                    | ≤ 5ND      | 0,82 (0,60-1,11) |
|                 |       |                    | 5D         | 0,93 (0,86-1,00) |

ERC=Enfermedad renal crónica. 5ND= pacientes con ERC etapa 5 no-díalisis. 5D= pacientes con ERC etapa 5 en diálisis. HD= Hemodiálisis.  
Modificado de Elliott MK, McCaughan JA, Fogarty DG. Do patients with chronic kidney disease get optimal cardiovascular risk reduction.

Estudios antiguos no habían demostrado beneficio del tratamiento con estatinas en la supervivencia cardiovascular en la población con ERC, pero el estudio SHARP<sup>7</sup> demostró una reducción del 17% en los principales eventos vinculados a la aterosclerosis con simvastatina más ezetimibe, en pacientes con ERC avanzada, incluyendo pacientes en diálisis.<sup>7</sup> Hou<sup>17</sup> plantea que, como consecuencia del aumento multifactorial del riesgo cardiovascular al progresar la ERC, si bien la disminución del riesgo relativo para eventos cardiovasculares logrado con los hipolipemiantes cae a medida que progresa la ERC, la reducción de riesgo absoluta es comparable en las distintas etapas de la misma.

Kuznik observó en población norteamericana con ERC, que el tratamiento hipolipemiente lograba niveles de lípidos aceptables, similares a los obtenidos en la población general, independiente de la etapa de ERC.<sup>18</sup>

Los estudios realizados en pacientes con ERC en diálisis (4D y AURORA) no logran demostrar una disminución significativa del riesgo en esta población, por lo que las recomendaciones en este subgrupo no están aún bien definidas.<sup>19,20,21</sup> Wong<sup>20</sup> destaca que la ERC es, por sí misma, un factor de riesgo cardiovascular, por lo que el objetivo terapéutico de cLDL debería ser más bajo que en la población general, y las Guías K DIGO recientes<sup>22</sup>, recomiendan el uso de estatinas, con o sin ezetimibe en todos los pacientes mayores de 50 años con ERC, aún si no presentan otros factores de riesgo.

Finalmente 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.<sup>20, 23, 24, 25, 26.</sup>

Además, debe considerarse las interacciones con otros fármacos, por ejemplo ciclosporina.<sup>24</sup>

**Tabla 18 Dosis de hipolipemiantes ajustada según etapa de ERC <sup>25,26</sup>**

| 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<br>(FG < 10 ml/<br>min/1,73m <sup>2</sup> ): iniciar 5<br>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.

|   |  |
|---|--|
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia<br/>⊕⊕⊕⊕</p>  | <p>Se recomienda el tratamiento con estatinas o estatinas combinadas con ezetimibe para reducir eventos cardiovasculares en la población adulta con ERC sin diálisis y en trasplantados renales.</p> |
| <p>Recomendación débil<br/>Calidad de evidencia baja<br/>⊕⊕⊖⊖</p> | <p>Se sugiere continuar la terapia con estatinas en individuos en diálisis que ya estaban siendo tratados.</p>   |
| <p>Recomendación de<br/>consenso</p>                              | <p>Se sugiere que el inicio de tratamiento farmacológico con estatinas en adultos en diálisis se individualice según la situación clínica.</p>   |

Estudios recientes aportan expectativas respecto al uso de anticuerpos monoclonales para el PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kelisin type 9) como el alirocumab, en la población con ERC que no logra alcanzar niveles objetivos con otros hipolipemiantes, pero estos fármacos aún no están disponibles en nuestro país.

**Efectos adversos.** La aparición de efectos secundarios vinculados al uso de estatinas está incrementado en aquellos casos en que reciben dosis elevadas, pacientes mayores de 75 años, portadores de ERC (principalmente en etapas avanzadas), disfunción hepática, tratamiento combinado con fibratos y uso concomitante de otros fármacos que afecten el metabolismo de las estatinas entre otros. El estudio SHARP<sup>7</sup> mostró seguridad en el uso de simvastatina en dosis de 20 mg/día y ezetimibe 10 mg/día en pacientes con ERC seguidos por un periodo de 5 años. Un subgrupo de análisis del trabajo Treating to New Targets (TNT)<sup>26</sup> reportó que atorvastatina en dosis de 80 mg/día redujo los eventos cardiovasculares mayores, en comparación con atorvastatina en dosis de 10 mg/d en 3107 pacientes con FG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (HR 0.68; 95% CI 0.55–0.84). Los autores objetivaron también una mayor frecuencia de efectos adversos en pacientes con ERC sometidos a dosis altas, comparado con el grupo que recibió dosis más bajas, no determinándose la significación estadística de esta diferencia y reportando que hubo en el estudio una preselección de tolerancia a estatinas lo que pudo determinar sesgo en el mismo.<sup>26</sup>

En función de estos datos se ha sugerido comenzar con las dosis que han tenido un demostrado efecto beneficioso en pacientes con FG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en trabajos randomizados (atorvastatina 10–20 mg/d, rosuvastatina 5–10 mg/d, simvastatina 20 mg/d). En quienes ya recibían y toleraban adecuadamente dosis mayores, no se sugiere cambiar. Si no se logran los objetivos propuestos se puede ascender la dosis, con vigilancia cercana de los valores de CPK y enzimas hepáticas ó asociar ezetimibe.<sup>3</sup>

**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.<sup>3</sup> La asociación con ezetimibe no ha mostrado complicaciones ni efectos secundarios.<sup>7</sup> 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.<sup>27</sup> 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.

## Referencia bibliográfica

1. National Kidney Foundation, “K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification” Am. J. Kidney Dis., vol. 39, no. 2 Suppl 1, pp. S1–266, Feb. 2002.
2. Royal College of Physicians (UK) and 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,” 2008.
3. 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.

4. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ahmed SB, Ravani P, James M, Hemmelgarn BM. "Lifetime risk of ESRD" *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 23, no. 9, pp. 1569–78, Sep. 2012.
5. Mikolasevic I, Zutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management, *Int J Nephrol Renov. Dis.*, vol. 10, pp. 35–45, 2017.
6. Bulbul MC, Dagele T, Afsar B, Uluşu NN, Kuwabara M, Covic A, Kanbay M. "Disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease," *Blood Purif.*, vol. 46, no. 2, pp. 144–152, 2018.
7. Baigent C, M. J. Landray, C. Reith, J. Emberson, D. C. Wheeler, C. Tomson, C. Wanner, V. Krane, A. Cass, J. Craig, B. Neal, L. Jiang, L. S. Hooi, A. Levin, L. Agodoa, M. Gaziano, B. Kasiske, R. Walker, Z. A. Massy, B. Feldt-Rasmussen, U. Krairitichai, V. Ophascharoensuk, B. Fellström, H. Holdaas, V. Tesar, A. Wiecek, D. Grobbee, D. de Zeeuw, C. Grönhagen-Riska, T. Dasgupta, D. Lewis, W. Herrington, M. Mafham, W. Majoni, K. Wallendszus, R. Grimm, T. Pedersen, J. Tobert, J. Armitage, A. Baxter, C. Bray, Y. Chen, Z. Chen, M. Hill, C. Knott, S. Parish, D. Simpson, P. Sleight, A. Young, R. Collins, and SHARP Investigators. 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)*, vol. 377, no. 9784, pp. 2181–92, Jun. 2011.
8. Rahman M, Yang W, Akkina S, Alper A, Anderson AH, Appel LJ, J. He J, Raj DS, Schelling J, Strauss L, Teal V, Rader DJ, and CRIC Study Investigators. Relation of Serum Lipids and Lipoproteins with Progression of CKD: The CRIC Study, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 9, no. 7, pp. 1190–1198, Jul. 2014.
9. Sanguaneko A, Upala S, Cheungpasitporn W, Ungprasert P, Knight EL, Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, vol. 10, no. 7, p. e0132970, Jul. 2015.
10. XSu X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, Zhang H, Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 67, no. 6, pp. 881–892, Jun. 2016.
11. Santoro D, Pellicanò V, Visconti L, Trifirò G, Buemi M, Cernaro V. An overview of experimental and early investigational therapies for the treatment of polycystic kidney disease, *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 24, no. 9, pp. 1199–1218, Sep. 2015.
12. Cernaro V, Trifirò G, Lorenzano G, Lucisano S, Buemi M, Santoro D, New therapeutic strategies under development to halt the progression of renal failure, *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 23, no. 5, pp. 693–709, May 2014.
13. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, Mckenney JM, Grundy SM, Gil EAL, Wild RA, Wilson DP, Brown WV, National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia : Part 1 — Full Report. *J. Clin. Lipidol.*, vol. 9, no. 2, pp. 129–169, 2015.
14. Elliott MK, McCaughan JA, Fogarty DG. Do patients with chronic kidney disease get optimal cardiovascular risk reduction? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 23, no. 3, pp. 267–74, May 2014.
15. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM, Lipid-Lowering Therapy in Persons With Chronic Kidney Disease. *Ann. Intern. Med.*, vol. 157, no. 4, p. 251, Aug. 2012.



16. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM, Benefits and Harms of Statin Therapy for Persons With Chronic Kidney Disease, *Ann. Intern. Med.*, vol. 157, no. 4, p. 263, Aug. 2012.
17. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis, *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 24, pp. 1807–1817, Jun. 2013.
18. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001–2010., *BMC Nephrol.*, vol. 14, no. 1, p. 132, Jun. 2013.
19. Massy Z, De Zeeuw D. LDL cholesterol in CKD--to treat or not to treat?," *Kidney Int.*, vol. 84, no. 3, pp. 451–6, Sep. 2013.
20. Wong MG, Wanner C, JKnight J, Perkovic V, Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective?, *Eur. Heart J.*, vol. 36, no. 43, pp. 2988–2995, Nov. 2015.
21. Banach M, Aronow WS, Serban M, Rysz J, Voroneanu L, Covic A, Lipids, blood pressure and kidney update 2015, *Lipids Health Dis.*, vol. 14, no. 1, p. 167, Dec. 2015.
22. Willis K, Cheung M, Slifer S. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney Int.*, vol. 3, no. 1, p. Supplement, 2013.
23. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ, "Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, no. 12, pp. 1266–73, Mar. 2010.
24. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease, *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 18, no. 1, pp. 29–40, 2017.
25. Pascual V, Serrano A, Botet J, Ascaso J, Barrios V, Millán J, Pintó X, Cases A, Enfermedad renal crónica y dislipidemia, *Clin. e Investig. en Arterioscler.*, vol. 29, no. 1, pp. 22–35, 2017.
26. JShepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK, and TNT (Treating to New Targets) Investigators, "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.*, vol. 51, no. 15, pp. 1448–54, Apr. 2008.
27. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, Louie MJ, Koren A, Letierce A, Mandel J, Banach M. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease, *Kidney Int.*, vol. 93, no. 6, pp. 1397–1408, Jun. 2018.

## Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una entidad nosológica de carácter hereditario, caracterizada por ser un desorden autosómico dominante que muestra una frecuencia en heterocigosis en el rango entre 1:250 y 1:500 y en homocigosis entre 1:400000 y 1:1.000.000 de individuos. Es la más frecuente de las hipercolesterolemias monogénicas.<sup>1,2</sup> Es un gran problema de salud pública a nivel mundial, se estima que 10.000.000 de personas padecen esta patología, de los cuales 200.000 tendrán un desenlace fatal de forma prematura, secundaria a enfermedad coronaria. Más del 80% de los portadores no son correctamente diagnosticados lo que determina un tratamiento subóptimo. En nuestro país se producen 9.500 muertes anuales por causa cardiovascular, y los eventos prematuros en menores de 50 años corresponden a un núcleo duro de población de riesgo donde el descenso de eventos tiene un componente genético más determinante en la mortalidad CV y menos dependiente de factores modificables.

Existen más de 1.500 mutaciones conocidas, que afectan el receptor de LDL, aumentando los niveles de LDL plasmática circulante. La más frecuente se encuentra en el gen que sintetiza el propio receptor, encargado de la captación celular de cLDL.<sup>1,2</sup>

La sospecha clínica se fundamenta ante la presencia de xantomas tendinosos, xantelasmas, halo corneal en menores de 45 años, historia familiar de hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular prematura. Los pacientes heterocigotos asocian un nivel de cLDL 2 o 3 veces por encima del valor normal. En estos la patología aterosclerótica se manifiesta generalmente antes de los 65 años.

Los niveles de cLDL que se utilizan como referencia para la presunción diagnóstica de HF en el escenario asistencial son: cLDL mayor o igual a 155 mg/ml en menores de 18 años y cLDL mayor o igual a 240 mg/ml en adultos con triglicéridos en valores por debajo de 150 mg/dl.<sup>3</sup>

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 cLDL 10 veces superior a los valores de referencia, presentando patología aterosclerótica sintomática en la niñez o pubertad.<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>

Al caso sospechoso se le debe realizar el sistema de puntuación referido como el "score holandés" (Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCN) (Tabla 19) para el diagnóstico clínico presuntivo.<sup>1,4,7</sup> A los pacientes con valores de score compatibles con HF cierta y probable se les realizará el estudio genético para la confirmación.

El diagnóstico molecular es el gold standard de esta patología, basado en la secuenciación de genes LDLR, (apoB, PCSK9, APOE y LDLRAP1), con variantes asociados a las formas dominante y recesiva de la HF y otras fenocopias. La extracción de ADN se hace a partir de una muestra de saliva o sangre periférica. Las variantes encontradas se evalúan en su patogenicidad en base a la información compartida en bases de datos internacionales.<sup>1,4,6</sup>

En Uruguay existe el *Programa Nacional de Detección Temprana y Atención de Hipercolesterolemia Familiar: "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 18996).<sup>9</sup>

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 diagnóstico molecular cuando es necesario, y colabora con el seguimiento de los pacientes y su grupo familiar.

Cada institución de atención sanitaria, tanto en policlínicas de atención primaria como secundaria, públicas o privados, debe tener médicos referentes del programa encargados del seguimiento de los

pacientes identificados. Una lista se puede encontrar en [www.genyco.uy](http://www.genyco.uy) o consultando directamente a la CHSCV (correo de contacto: [genyco@cardiosalud.org](mailto:genyco@cardiosalud.org)).

**Tabla 19. Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar heterocigota**

| Historia familiar   |            | Puntuación                                    |
|---|------------|---|
| 1. Familiar en primer grado con antecedentes de enfermedad coronaria o vascular prematura |            | 1   |
| 2. Familiar en primer grado con cLDL > percentil 95                                       |            | 2   |
| 3. Familiar en primer grado con xantomas o arco corneal o ambos                           |            | 2   |
| 4. Niños menores de 18 años con cLDL > percentil 95                                       |            | 2   |
| Historia personal   |            |   |
| 1. Evidencia de enfermedad coronaria prematura  |            | 2   |
| 2. Evidencia de enfermedad vascular cerebral o periférica prematura                       |            | 1   |
| Exámen físico   |            |   |
| 1. Xantomas   |            | 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 diagnóstico de mutación |
| Probable  | 5–7 puntos | Ingresa. Se solicitan más datos               |
| Posible   | 3–4 puntos | No se ingresa. Se recomienda seguimiento      |

Tomado de programa GENYCO (Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular).

## Resumen de evidencia y recomendaciones

|  |   |
|--|---|
| <p>Recomendación débil<br/>Calidad de evidencia baja<br/>⊕⊕⊖⊖</p>      | <p>Sugerimos un estilo de vida saludable incluyendo dejar de fumar, plan nutricional, actividad física diaria, y la reducción de estrés.</p>  |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Alto nivel de evidencia<br/>⊕⊕⊕⊕</p>       | <p>Los pacientes con hipercolesterolemia familiar, son considerados de alto riesgo con indicación formal de tratamiento con estatinas desde la sospecha clínica.<sup>10,11</sup></p> <p>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.<sup>10</sup></p>   |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Calidad de evidencia moderada<br/>⊕⊕⊕⊖</p> | <p>Se debe lograr la reducción de un 50% de los valores de cLDL, siendo generalmente necesarias dosis altas de estatinas.<sup>12</sup></p>  |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Calidad de evidencia moderada<br/>⊕⊕⊕⊖</p> | <p>De no lograr los objetivos terapéuticos se podrá asociar ezetimibe.<sup>13</sup></p>   |
| <p>Recomendación fuerte<br/>Calidad de evidencia baja<br/>⊕⊕⊖⊖</p>     | <p>En casos graves u homocigotos que presenten refractariedad a los tratamientos expuestos, se puede optar por la plasmáferesis de cLDL. Se recomienda en adultos con HF con cLDL &gt; 300mg/dl</p> <p>Se sugiere el uso de inhibidores de PCSK9 (evolcumab, alirocumab) para pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica cuyo cLDL permanece por encima del objetivo a pesar de la terapia con la dosis máxima de estatinas tolerada</p> |

Es fundamental la sospecha diagnóstica de esta patología con el fin de realizar un tratamiento precoz, pesquisa de aterosclerosis sub clínica, evitar eventos mayores y detectar nuevos casos relacionados al índice. Estos pacientes deben ser referenciados a una policlínica especializada o a los referentes institucionales del programa GENYCO.

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 (ver pregunta N°9).

## 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. Catapano AL, Reiner Z, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al., European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011; 217:3–46.
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.

## 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 la enfermedad vascular aterotrombótica.<sup>1</sup>

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, al TARV y a un aumento de la inflamación y de la activación inmune debida a la infección crónica por el VIH.<sup>1,2</sup>

Las alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes con infección por el 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.<sup>3,4,5,6</sup>

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.<sup>5,7</sup> 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.<sup>8</sup> Asimismo, se recomienda realizar screening de dislipemia en el paciente VIH, previo al inicio del

TARV y luego de forma anual.<sup>9</sup>

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 las Guías Nacionales de TARV 2018, Capítulo VII: estrategias de cambio de TARV por razones diferentes al fallo.<sup>9</sup>

La indicación para iniciar tratamiento con estatinas en la población infectada con VIH es similar a la población general, pero la mayoría de estos pacientes requieren tratamiento hipolipemiente para alcanzar las metas de lípidos.

Las estatinas son el tratamiento de elección para descender el cLDL.<sup>5,7</sup> Diferentes tipos de estatinas pueden tener diferentes interacciones con el TARV (Tabla 20)<sup>8</sup>, todas son metabolizadas hasta cierto punto por CYP3A4 así como muchos de los fármacos antirretrovirales por lo que puede llevar a un aumento de la concentración de estatina y a potenciales reacciones adversas severas, incluyendo rabiomilosis. Por tanto, la selección de la estatina debe hacerse sobre la base de tanto su eficacia como sus interacciones. Además, hay que vigilar la posible toxicidad hepática y muscular. En el caso de que existan posibles interacciones, la recomendación es iniciar con estatinas de moderada intensidad.<sup>8,9</sup>

En la mayoría de pacientes la estatina de elección es la atorvastatina, por su amplia experiencia clínica y su eficacia. Se metaboliza parcialmente por el sistema CYP3A4, y en general presenta pocas interacciones. Se recomienda iniciar con dosis de 10 mg.<sup>8</sup>

Tras el inicio del tratamiento con estatinas se recomienda realizar un perfil lipídico en ayunas a los 3-4 meses, y después cada 6-12 meses.

Los fibratos se pueden utilizar cuando están indicados para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.<sup>4</sup> Para los pacientes que no toleran estatinas la opción puede ser la utilización de ezetimibe. No se recomienda el uso de secuestradores de sales biliares dado que afecta la absorción de los antirretrovirales<sup>10</sup>.

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

|      | ATORVA | ROSU | PRAVA | SIMVA | PITA |
|------|--------|------|-------|-------|------|
| ATV  | ↑      | ↑    | ↑     | X     | ↑    |
| DRV  | ↑      | ↑    | ↑     | X     | =    |
| COBI | ↑      | ↑    | ↑     | X     | ↑    |
| RTV  | ↑      | ↑    | =     | X     | =    |
| EFV  | ↓      | =    | ↓     | ↓     | =    |
| NVP  | ↓      | =    | =     | ↓     | =    |
| ETR  | =      | =    | =     | ↓     | =    |
| RPV  | =      | =    | =     | =     | =    |
| RAL  | =      | =    | =     | =     | =    |
| DTG  | =      | =    | =     | =     | =    |
| MVC  | =      | =    | =     | =     | =    |

Tomada de documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Gesida, 2017: X No deberían coadministrarse; ↑: Precaución por incremento de niveles estatina y riesgo potencial de toxicidad; ↓: Reducción esperada de la eficacia hipolipemiente por descenso de los niveles plasmáticos de la estatina ; = : No interacción esperada. ATV: Atazanavir; DRV: darunavir; Cobi: cobicistat; RTV: ritonavir; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; ETR: etravirina; RPV: rilpivirina; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; MVC: maraviroc.

## Referencia bibliográfica

1. Dronda 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Myerson M. Lipid Managemet in Human Immunodeficiency Virus. *Endocrinol MetabClinNAM* 45(2016)141-169.
6. Currier JS. Management of cardiovascular risk (including dyslipidemia) in the HIV- infected patient. In: *UpToDate*, Bartlett JG (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2016.
7. 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.
8. 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>
9. Arteta Z, Cappuccio P, Chiparelli H, González V, Guirado M, Gutiérrez S, López M ,Pereira S, Pérez, G, Ruchansky D, Visconti A. Recomendaciones de Tratamiento Antirretroviral. Ministerio de Salud Pública, Uruguay.Guías Nacionales de tratamiento de VIH. 2018.
10. DA, Waters D, Simpson RJ Jr, Richard S, Schnell A, Napravnik S, keys J, Eron JJ Jr Hsue P. Ezetimibe alone reduces low- Denti lipoproteína colesterol in HIV- infected patients receivng combination antirretroviral therapy. *Clin infect Dis* 2008; 47: 1105-1108.



## Dislipemia en la mujer en edad reproductiva

Debido a que la enfermedad cardiovascular de la mujer en general se reconoce unos 10 años más tarde que en los hombres, la prevención primaria de la aterosclerosis se ha descuidado en el sexo femenino.<sup>1</sup> Sin embargo, teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales de los últimos años cada vez más mujeres en edad reproductiva serán elegibles para el tratamiento hipolipemiente. Por otra parte, el beneficio del tratamiento de las mujeres con estatinas, es comparable al beneficio brindado a los hombres.<sup>2</sup>

Para la mujer en edad reproductiva el mejor momento para hacer el screening o tamizaje de dislipemia es antes del embarazo o a lo sumo al inicio de la gestación.<sup>3</sup> Esto se debe a los importantes cambios que experimenta la gestante de manera fisiológica, en el metabolismo lipídico y en los valores del colesterol y los triglicéridos. Así por ejemplo, a partir del final del primer trimestre, tanto el colesterol total como los triglicéridos, aumentan constantemente alcanzando al final del embarazo cifras cercanas a los 250 mg/dl para ambos.<sup>4</sup>

Hasta hace pocos años los fármacos hipolipemiantes en general y las estatinas en particular estaban formalmente contraindicadas durante la gestación. La Food and Drug Administration (FDA) ubicaba a las estatinas en la categoría X, es decir, la más riesgosa y en la que se considera que ninguna ecuación riesgo beneficio justifica su utilización durante el embarazo. Esta categorización surgía fundamentalmente por el riesgo teratogénico observado en animales.<sup>5</sup> Sin embargo desde 2015 la FDA cambia la forma de categorizar los fármacos con respecto al embarazo<sup>6</sup> y además se consolida la percepción de la falta de evidencia de teratogenia de las estatinas en humanos lo que ha despertado una fuerte controversia.<sup>5,7,8,9</sup>

En los últimos años dos revisiones sistemáticas y metaanálisis encuentran que el riesgo teratogénico en animales es contradictorio dependiendo de las dosis y la estatina utilizada; en cambio no encuentran riesgo en humanos.<sup>5,8</sup>

Una revisión sistemática más reciente tampoco encuentra riesgo teratogénico.<sup>9</sup> A todo esto se agrega que en los últimos años se han iniciado ensayos con pravastatina, una estatina hidrofílica, para prevención y tratamiento de la preeclampsia.<sup>10</sup> Sin embargo, todos los autores son cautos y mantienen la precaución de no indicarlas durante el embarazo.

Este último aspecto es muy importante ya que el consumo de medicamentos hipolipemiantes ha aumentado durante el embarazo y en los últimos años el uso de estatinas representa el 50% de ese consumo con un aumento de 4 veces entre 1996 a 2005 en las gestantes.<sup>11</sup>

Mucho menos se sabe acerca de los fibratos con apenas algunas comunicaciones de casuística aislada<sup>12</sup> o los inhibidores de la absorción del colesterol.<sup>13,14</sup> Esta falta de información ha hecho recomendar, como única alternativa hipolipemiente aceptable, las resinas de intercambio iónico como la colestiramina ya que no se absorben y referir a un especialista en lípidos y/o medicina materno fetal a las pacientes de alto riesgo, incluidas las hipercolesterolemias familiares, que requieran terapia hipolipemiente durante el embarazo.<sup>10,16,17</sup>

Una situación particular del embarazo lo constituye la hipertrigliceridemia. Los triglicéridos durante el embarazo pueden aumentar normalmente entre dos y cuatro veces, sin provocar complicaciones, pero en ocasiones si superan los 1.000 mg/dL se admite que hay elevado riesgo de pancreatitis.<sup>18</sup> Esta grave complicación, si bien es rara, es responsable de hasta el 56% de las pancreatitis agudas que se producen durante el embarazo.<sup>19</sup> Por lo tanto durante el embarazo hay acuerdo en que la hipertrigliceridemia por encima de 1.000 mg/dL debe ser tratada.<sup>3,14,18</sup> El tratamiento sugerido es sobre la base de dieta y fibratos pero, en casos excepcionales, se ha realizado aféresis o recambio plasmático, procedimientos posibles y seguros durante el embarazo.<sup>19,20</sup> Esta última terapia también se ha descrito para la hipercolesterolemia familiar homocigota durante la gestación.<sup>15,21</sup>

Por último, considerando los múltiples desafíos que supone el embarazo para las mujeres con dislipemia, es fundamental la consulta preconcepcional o, mejor aún, preguntar en cada oportunidad de contacto con el sistema de salud acerca de su deseo concepcional y programar la gestación o asesorar sobre la elección del método anticonceptivo adaptado a esta circunstancia.<sup>22</sup> La elección siempre debe incluir un balance de riesgos, beneficios y alternativas; así como un involucramiento de la mujer e idealmente su pareja en la decisión.

Los dispositivos intrauterinos, aun los liberadores de progestina, tienen efecto neutro sobre los lípidos, por lo que son una opción eficaz y segura. Lo mismo se puede decir de las progestinas implantables. Las formulaciones orales de progestina sola también tendrían buen perfil de seguridad, pero

están asociadas con mayor frecuencia de sangrado intercurrente y menor eficacia anticonceptiva.<sup>3</sup> Los anticonceptivos orales combinados (ACOC) de progestina y estrógeno aumentarían el riesgo de eventos tromboembólicos, y sobre todo en aquellas mujeres que tengan otros factores de riesgo vascular, como por ejemplo tabaquismo o diabetes, tendrán mayor riesgo de eventos cardiovasculares.<sup>3</sup> <sup>23</sup> Los ACOG de tercera generación, es decir, los que por ejemplo tienen como gestágeno desogestrel o gestodeno, no se los asocia a eventos coronarios y son considerados relativamente seguros en este contexto.<sup>24</sup>

Todas estas consideraciones invitan a ser cautos a la hora de realizar recomendaciones generales para situaciones tan particulares. Se propone una aproximación sumaria.

## Recomendaciones

- Se debe realizar tamizaje de dislipemia en las mujeres en edad reproductiva, de acuerdo a los factores de riesgo establecidos en 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.
- La indicación del tratamiento será individualizado y similar al indicado en esta guía.
- El tratamiento farmacológico hipolipemiante en mujeres de riesgo leve a moderado se suspenderá en caso de programación de embarazo o de producirse este.
- La interrupción del embarazo no debe ser considerada después del uso inadvertido de estatinas u otros hipolipemiantes por parte de mujeres embarazadas.
- Para las mujeres con deseo concepcional o embarazadas de alto riesgo vascular (prevención secundaria, hipercolesterolemia familiar o riesgo CV calculado muy alto o crítico) se deberá referir a un centro terciario y/o consultar a un experto en lípidos y/o medicina materno fetal.
- La hipertrigliceridemia severa deberá ser monitorizada durante el embarazo y en caso de ser  $\geq 1000$  mg/dL se tratará o referirá a un centro terciario y/o consultar a un experto en lípidos y/o medicina materno fetal debido al riesgo de pancreatitis aguda.
- El método anticonceptivo se elegirá de acuerdo al balance de riesgos, beneficios y alternativas.
- Los dispositivos intrauterinos convencionales, los liberadores de progestina y las progestinas implantables son métodos seguros y eficaces en el contexto de dislipemia.

## Recomendaciones

- Las formulaciones orales de progestina sola, son seguras en el contexto de dislipemia pero se asocian con mayor frecuencia de sangrado intercurrente y menor eficacia anticonceptiva.
- Los anticonceptivos orales combinados (ACOC) de progestina y estrógeno en general, aumentarían el riesgo de eventos tromboembólicos y cardiovasculares sobre todo en aquellas mujeres con otros factores de riesgo vascular.
- De los ACOC, los de tercera generación son los considerados de menor riesgo en el contexto de dislipemia.

## Referencia bibliográfica

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17; 364(9438): 937-52.
2. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration,. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Apr 11; 385(9976): 1397-405.
3. Wild R, Weedin EA, Gill EA. Women's Health Considerations for Lipid Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016 Mar; 45(1): 65-85.
4. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, Novack L. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov; 201(5): 482.e1-8.
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. Tillett J. Medication use during pregnancy and lactation: the new FDA drug labeling. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015 Apr-Jun; 29(2): 97-9.
7. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic risk of statins in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2012 Oct; 46(10): 1419-24.

8. 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.
9. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2016 Sep–Oct; 10(5): 1081–90.
10. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, Baraldès-Farré A, Llurba E, Alijotas-Reig J. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018 Jan; 73(1): 40–55.
11. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, Rolnick SJ, Roblin D, Smith DH, Dal Pan GJ, Scott PE, Platt R. Outpatient use of cardiovascular drugs during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Mar; 17(3): 240–7.
12. Sunman H, Canpolat U, Sahiner L, Aytemir K. Use of fenofibrate during the first trimester of unplanned pregnancy in a patient with hypertriglyceridemia. *Ann Pharmacother.* 2012 Feb; 46(2): e5.
13. Briggs G, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
14. Paramsothy P, Knopp RH. Metabolic syndrome in women of childbearing age and pregnancy: recognition and management of dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord.* 2005 Fall; 3(3): 250–8.
15. 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, Daviglus 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.
16. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith SC Jr. 2017 Focused Update of the 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 Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Oct 3; 70(14): 1785–1822.
17. Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA, Twickler MT, Avis HJ, van der Post JA, Stroes ES. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Neth J Med.* 2010 Aug; 68(1): 299–303.
18. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug; 97(8): 2589–96.
19. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr; 104(4):984–91.
20. Simmons SC, Dorn DP, Walton CM, Williams LA 3rd, Pham HP. Hypertriglyceridemia in pregnancy. *Transfusion.* 2017 Dec; 57(12): 2824–2825.

21. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, Ramaswami U, Seed M, Neely D, Cramb R, Shoulders C, Barbir M, Pottle A, Eatough R, Martin S, Bayly G, Simpson B, Halcox J, Edwards R, Main L, Payne J, Soran H; for HEART UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2016 Dec; 255: 128–139.
22. Allen D, Hunter MS, Wood S, Beeson T. One Key Question(®): First Things First in Reproductive Health. *Matern Child Health J*. 2017 Mar; 21(3): 387–392.
23. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. *Contraception*. 2016 Sep; 94(3): 280–7.
24. Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod*. 2002 Sep; 17(9): 2307–14.

### 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 ( $\geq 65$  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 diseñados 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.<sup>1</sup>

- 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.<sup>2</sup>

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

**¿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.<sup>4,5</sup>

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.<sup>6</sup>

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.<sup>7,8</sup>

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.<sup>9</sup>

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 |  |
|---------------|--|
| <b>GEG</b>    | <p>Considerar en personas ancianas estatinas en prevención primaria cardiovascular teniendo en cuenta el RCV y asociación con DM.</p> <p>Definir indicación en forma individualizada</p> <p>Énfasis en expectativa de vida, comorbilidad, polifarmacia, y opinión del paciente</p> |

### ¿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.<sup>10,11</sup>

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

| Recomendación |   |
|---------------|---|
| <b>GEG</b>    | 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.<br><br>Se sugiere previo a su inicio considerar expectativa de vida, comorbilidades y opinión del paciente. |

### ¿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.<sup>13,14</sup>

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

## Referencia bibliográfica

1. 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.
2. CPG for Managing Dyslipidemia and Prevention of CVD. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2).
3. 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](http://www.euskadi.eus/publicaciones)
4. 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.
5. 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, García-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, Gnjdia 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 - 94



## Dislipemia en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Las enfermedades autoinmunes sistémicas tienen mayor riesgo cardiovascular como consecuencia de una ateromatosis asintomática y de rápida progresión, denominada ateromatosis subclínica y acelerada. Existe suficiente evidencia principalmente en enfermedades tales como artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>1,2,3</sup>

El desarrollo de ateromatosis 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 patogénicamente asociado (entre otras cosas), a la persistencia de actividad inflamatoria propia de estas entidades, a lo que se le debe sumar, la dislipemia inducida por el uso de glucocorticoides tales como la prednisona, muchas veces utilizada

en dosis y períodos de tiempo más elevados de lo deseable.<sup>2,3,4</sup>

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. Sumado a esto, existe evidencia disponible, que demuestra el beneficio del uso de la hidroxiclороquina (un antimalárico de síntesis) en el control de la actividad tanto del LES como de la AR, aportando el beneficio adicional al mejorar el perfil lipídico con reducciones significativas en el colesterol total y la fracción cLDL.<sup>5,6,7,8</sup>

No obstante, las recomendaciones actuales de diferentes guías de diagnóstico y tratamiento en enfermedades autoinmunes sistémicas, indican que los niveles de colesterol para iniciar tratamiento son los mismos que los propuestos para la población general con dislipemia.

| 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. Durcan L, Winegar DA, Connelly MA, Otvos JD, Magder LS, Petri M. Longitudinal Evaluation of Lipoprotein Variables in Systemic Lupus Erythematosus Reveals Adverse Changes with Disease Activity and Prednisone and More Favorable Profiles with Hydroxychloroquine Therapy. *J Rheumatol*. 2016 Apr; 43(4):745-50.
5. Restrepo JF, Del Rincon I, 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.
6. 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.
7. Cairolì E, Rebella 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.
8. 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 aminotrasferasa:                 | ALT      |
| Aspartato aminotransferasa:              | AST      |
| Creatinfosfoquinasa:                     | CK       |
| Filtrado glomerular:                     | FG       |
| Hipercolesterolemia familiar:            | HF       |
| Tratamiento antiretroviral:              | TARV     |
| Hemodiálisis:                            | HD       |
| Diálisis peritoneal:                     | DP       |









 Ministerio de Salud - Uruguay

 @MSPUruguay

 [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy)