

Actualización Médica Periódica

Número 99

www.ampmd.com

Agosto 2009

ARTICULO DE REVISION

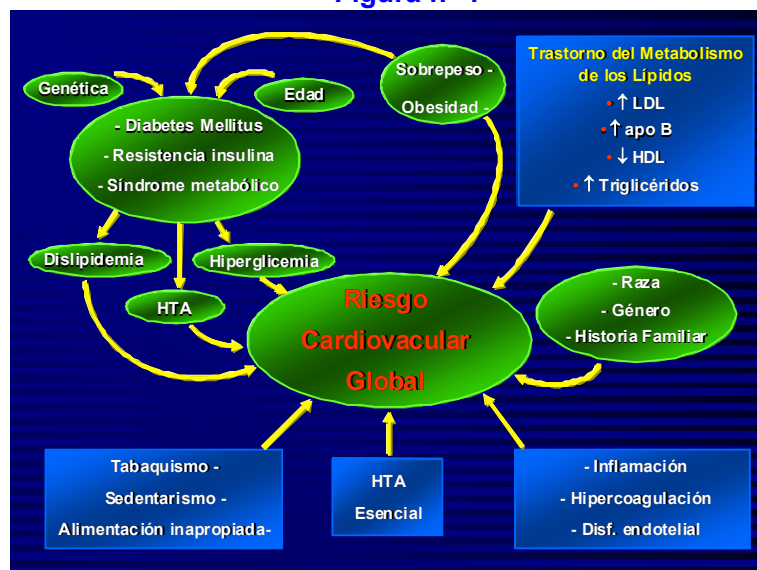
Dr. Orlando Quesada Vargas, F.A.C.P.

DISLIPIDEMIAS 2009. ÉNFASIS EN EL RIESGO RESIDUAL A PESAR DEL EMPLEO DE LAS ESTATINAS.

Introducción

Los factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular frecuentemente se aglomeran, incluyendo diabetes mellitus, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y las dislipidemias. Estas condiciones también ocurren de manera aislada y usualmente son exacerbadas por factores no modificables, como la herencia, el género y la edad. En vista de que cada uno aumenta el riesgo cardiovascular de manera independiente, el concepto de riesgo global es válido para estimar el pronóstico y escoger las medidas terapéuticas. La mayoría de los conceptos resumidos en este artículo, se originan de un pronunciamiento por consenso de la Asociación de Diabetes Americana y el Colegio Americano de Cardiología (1) de abril del 2008. El concepto de riesgo global se ilustra en la figura n° 1.

Figura n° 1



Adaptada de 1

Existen guías relacionadas con el manejo de los lípidos, para pacientes diabéticos o portadores de enfermedad cardiovascular previa. Sin embargo, éstas no son tan precisas para pacientes de menor riesgo. Las mismas se basan en la concentración de colesterol LDL (C-LDL), la concentración de colesterol no HDL (C no HDL) se ha incorporado como una meta secundaria.

El espectro de enfermedad cardiovascular implica la presencia de coronariopatía, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica; las cuales son responsables de la principal causa de morbilidad en el mundo occidental.

Evidencias de todo tipo respaldan el papel central del colesterol sérico elevado para predecir el desarrollo de aterosclerosis. La partícula mayormente involucrada ha sido el C – LDL, y de acuerdo con investigaciones recientes, las necesidades de esta última en medios de cultivo son únicamente de 2.5 mg/dL. En vista de que existe un gradiente de 10:1 entre el plasma y los líquidos intersticiales, un nivel plasmático de 25 mg por decilitro de C – LDL sería suficiente para satisfacer las necesidades tisulares. De hecho, el recién nacido cursa con niveles de LDL colesterol en el rango de 40 a 50 mg por decilitro; los adultos presentan niveles superiores por un factor de 3 a 4. Teóricamente, los humanos deberíamos mantener un colesterol cercano a la cifra de los recién nacidos para prevenir la aterosclerosis; esta cifra se acerca a la meta actual señalada para individuos con enfermedad cardiovascular previa (prevención secundaria). Las consecuencias de este nivel de colesterol LDL mantenido a través de los años se desconocen, ya que el seguimiento en la mayoría de los estudios es de pocos años.

Un número significativo de estudios aleatorizados y controlados, han establecido que la disminución del C – LDL en individuos con diabetes o con múltiples factores de riesgo cardiovasculares, disminuye la tasa de eventos en el escenario de la prevención primaria y especialmente la secundaria. La disminución de mortalidad global y de origen cardiovascular está confirmada.

Algunos investigadores señalan la importancia del número de partículas y el tamaño de las mismas, siendo más importantes que la concentración del C – LDL como predictor de riesgo cardiovascular. De igual manera, el papel del colesterol C – LDL es de menor impacto con el envejecimiento.

La medición del C – LDL aislado no representa la carga aterogénica integral de las lipoproteínas, principalmente en individuos portadores de hipertrigliceridemia, síndrome de HDL reducido, el síndrome metabólico, y aquellos pacientes que cursan con un incremento en el número de partículas pequeñas y densas de LDL colesterol.

Las partículas de LDL, así como los quilomicrones y las VLDL requieren para su transporte y metabolismo de la apolipoproteína apoB. De hecho, todas las partículas aterogénicas contienen apoB-100 como la proteína más importante que contribuye a la aterosclerosis.

El tamaño de las partículas juega un rol importante en la aterogénesis, ya que dependiendo del mismo, pueden penetrar a través del endotelio vascular. Se acepta que las partículas pequeñas y sus productos catabólicos, incluyendo las lipoproteínas intermedias, penetran al espacio subendotelial y contribuyen a la formación inicial de las placas de aterosclerosis.

RIESGO RESIDUAL A PESAR DEL USO DE ESTATINAS.

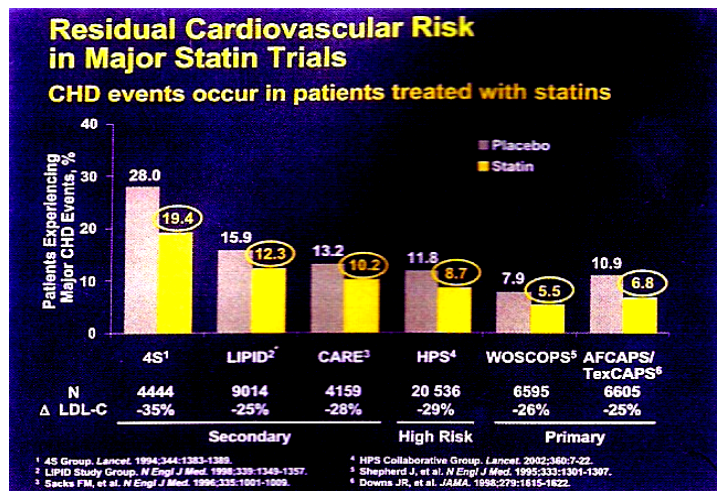
El beneficio con las estatinas representa uno de los avances de mayor impacto en la medicina moderna, al conseguir una reducción significativa de los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria. A través de las mismas, se confirmó que la reducción del colesterol, especialmente el C – LDL era válido para modificar la historia natural de la aterosclerosis (ocurría una regresión) y reducir de manera significativa la mortalidad.

Sin embargo, y a pesar de conseguir las metas deseadas de C – LDL, muchos pacientes permanecían con un riesgo residual significativo. A su vez, conforme la meta de C – LDL se fijaba en niveles muy reducidos, muchos pacientes no logran alcanzarla. Además, esta modalidad terapéutica se inicia desafortunadamente en muchos individuos cuando la enfermedad aterosclerosa está avanzada y la misma puede no ser suficiente para prevenir sus complicaciones.

El concepto anterior se ilustra en la figura n° 1, con los ejemplos de los principales ensayos empleando estatinas, cuando se evaluaron con placebo. Las mismas disminuyen significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, pero sin eliminarlos, persistiendo un riesgo residual importante.

Figura n° 2

Riesgo cardiovascular residual en los principales ensayos empleando estatinas



El riesgo relativo se redujo en un 20% por cada mmol de reducción de C – LDL (38.7 mgs/dL)

El riesgo residual es mayor cuando se analizan los diferentes ensayos en diabéticos, como se consiga en el cuadro n° 1.

Cuadro nº 1

Alto riesgo CV en diabéticos aún después del empleo de estatinas

	Incidencia de eventos (No diabéticos)		Incidencia de eventos (Diabéticos)	
	Con estatinas	Con placebo	Con estatinas	Con placebo
HPS*(pacientes con CHD)	19.8%	25.7%	33.4%	37.8%
CARE ⁺	19.4%	24.6%	28.7%	36.8%
LIPID ^{&}	11.7%	15.2%	19.2%	22.8%
PROSPER [#]	13.1%	16.0%	23.1%	18.4%
ASCOT-LLA [§]	4.9%	8.7%	9.6%	11.4%
TNT ^{**}	7.8%	9.7%	13.8%	17.9%

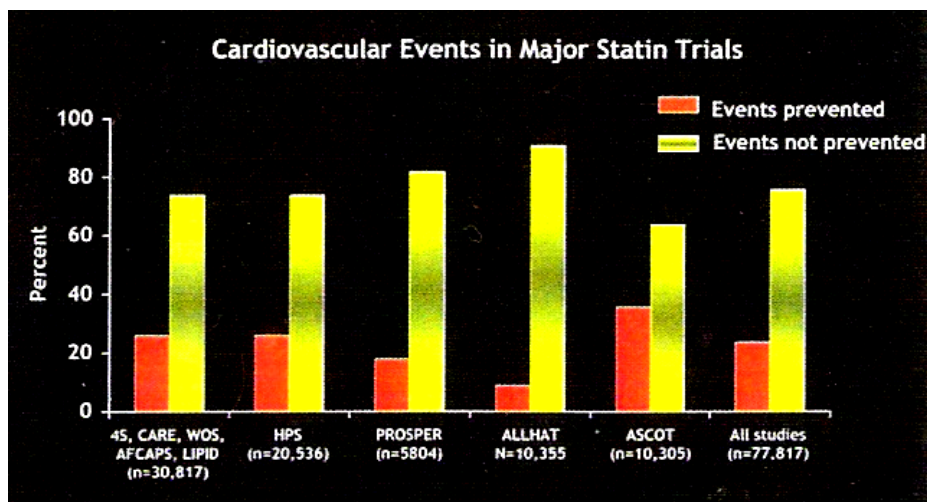
HPS Collaboration Group Lancet 2003;361,2005-2016.
 Sacks FM, et al. N Engl J Med 1996;335:1001-1009.
 LIPID Study Group. N Engl J Med 1998;339:1349-1357.
 Shephard J, et al. Lancet 2002;360:1623-1630.
 Sever PS, et al. Lancet 2003;361:1149-1158.
 Shephard J, et al. Diabetes Care 2006;29:1220-1226.

*CHD death, nonfatal MI, stroke, revascularization.
⁺CHD death, nonfatal MI, CABG, PTCA.
[&]CHD death and nonfatal MI.
[#]CHD death, nonfatal MI, stroke.
[§]CHD death, nonfatal MI, resuscitated cardiac arrest, stroke.
^{**}(80mg versus 10mg atorvastatina)

Adaptada de 1,7

Los eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos tratados con estatinas, se resumen en la figura nº 3; el riesgo se redujo un 25 a 30%, sin embargo, el número de eventos no prevenidos es mayor.

Figura nº 3
Eventos cardiovasculares en los estudios con estatinas



Adaptada de Davidson MH. Am J Cardiol 2005;96:3k-13k.

Una proporción significativa del riesgo residual, se relaciona con la presencia de niveles reducidos de colesterol HDL. Por ejemplo, en el estudio de Framingham, aquellos individuos con valores de HDL colesterol <35 mg por decilitro, tuvieron un riesgo coronario ocho veces mayor que aquellos sujetos con cifras mayores a 65 mg por decilitro. En el mismo estudio, un 70% de los hombres con coronariopatía cursaban con un HDL colesterol menor de 44 mg por decilitro.

RIESGO RESIDUAL, CÓMO EVALUARLO

Es claro que el C – LDL representa la meta principal para tratamiento de las dislipidemias. Sin embargo, si el riesgo cardiovascular permanece alto, el manejo aislado del C – LDL no es suficiente. Niveles subóptimos de HDL colesterol son frecuentes, y a pesar de su reconocimiento como factor de riesgo independiente de coronariopatía prematura, su nivel no se consigna como una meta en el tratamiento de las diferentes guías.

a. Colesterol no HDL (C no HDL)

Éste representa el valor obtenido al restarle al colesterol total la concentración de HDL colesterol; el mismo representa el contenido del colesterol de todas las partículas aterogénicas incluyendo las VLDL. De acuerdo con estudios aleatorizados en pacientes recibiendo estatinas, el nivel de colesterol no HDL tuvo mayor impacto para predecir los eventos cardiovasculares, con respecto a la concentración de C – LDL.

Cuando se miden simultáneamente el C no HDL y la apoB, ambas se correlacionan con gran precisión, pero con una concordancia moderada. Aunque un cambio en el nivel de C no HDL se relaciona con uno similar en la concentración de apoB, a un nivel determinado de C no HDL habrá una variación considerable en el nivel apo B y viceversa, indicando que la relación tiene un valor limitado para estimar el riesgo individual.

Todos los reportes de laboratorio deben incluir el valor del C no HDL, el mismo se ha incorporado en las diferentes guías internacionales.

Un nivel elevado de colesterol no HDL podría significar: un HDL – C reducido, elevación del LDL – C, elevación del C no HDL o de otras partículas aterogénicas incluyendo las VLDL.

b. apo B – 100

Esta apolipoproteína se encuentra en los quilomicrones, las VLDL, IDL, LDL y la Lp(a). Ya que cada una de estas partículas contiene una molécula de apo B, la medición de ésta representa la carga total de partículas aterogénicas. Su cuantificación no requiere ayuno prolongado, y aunque la metodología ha sido estandarizada, su implementación no se ha extendido por diversos motivos (costos, disponibilidad, etc).

Muchos pacientes tratados apropiadamente con estatinas, consiguen niveles de LDL – C inferiores a 100 mg por decilitro, pero presentan un riesgo residual significativo de presentar nuevos eventos, el cual se reconoce por la elevación del C no HDL o de la apo B – 100.

Los niveles de apo B son más sensibles para estimar este riesgo cuando las cifras de LDL – C y C no HDL sean inferiores de 130 y 160 mg/dL respectivamente.

c. Triglicéridos

Después de un ayuno prolongado, los triglicéridos plasmáticos se encuentran principalmente en las VLDL, por lo tanto, su medición se emplea para estimar la concentración de estas lipoproteínas.

El patrón de triglicéridos elevados y HDL – C reducido es el perfil de lípidos más frecuente en obesos o portadores del síndrome cardiometabólico.

A través del análisis de variación única, los triglicéridos han demostrado representar un predictor independiente de riesgo cardiovascular; sin embargo, cuando el análisis incluye múltiples variables esta característica se pierde. Lo anterior, se debe al hecho de que su elevación se asocia con trastornos en las HDL (reducción) o elevación de las LDL – C. A su vez, no se dispone de ensayos clínicos que establezcan que su reducción se acompañe de una disminución de los eventos cardiovasculares, cuando se ajustan los niveles de HDL colesterol.

El profesor Fruchart discutió esta problemática en el congreso DALM 2007 y de acuerdo a los estudios EPIC y Reykjavik, la hipertrigliceridemia sí representa un factor de riesgo independiente y responsable, de un porcentaje significativo de los pacientes con riesgo residual aumentado a pesar de las estatinas. Contrario a las publicaciones previas, que lo relacionaban más con el género femenino, el último meta – análisis involucra por igual los dos géneros. (3)

Es preciso señalar, que al documentar esta condición, es necesario descartar las causas secundarias que pueden ocasionarla. (se discuten en el artículo de revisión nº 78 de noviembre 2007 en este sitio).

Para individuos con hipertrigliceridemia leve a moderada (> 200 mgs/dL), varios organismos respaldan la posición del ATP III al adoptar el LDL – C como meta primaria y emplear el colesterol no HDL como objetivo secundario (30 mgs/dL superior a la primera).

En la figura 6 del artículo de revisión aludido, se presenta un algoritmo para el diagnóstico y manejo de la hipertrigliceridemia moderada, las principales variables son: nivel de LDL – C, presencia de causas secundarias, historia personal o familiar de coronariopatía prematura y los niveles de apo B.

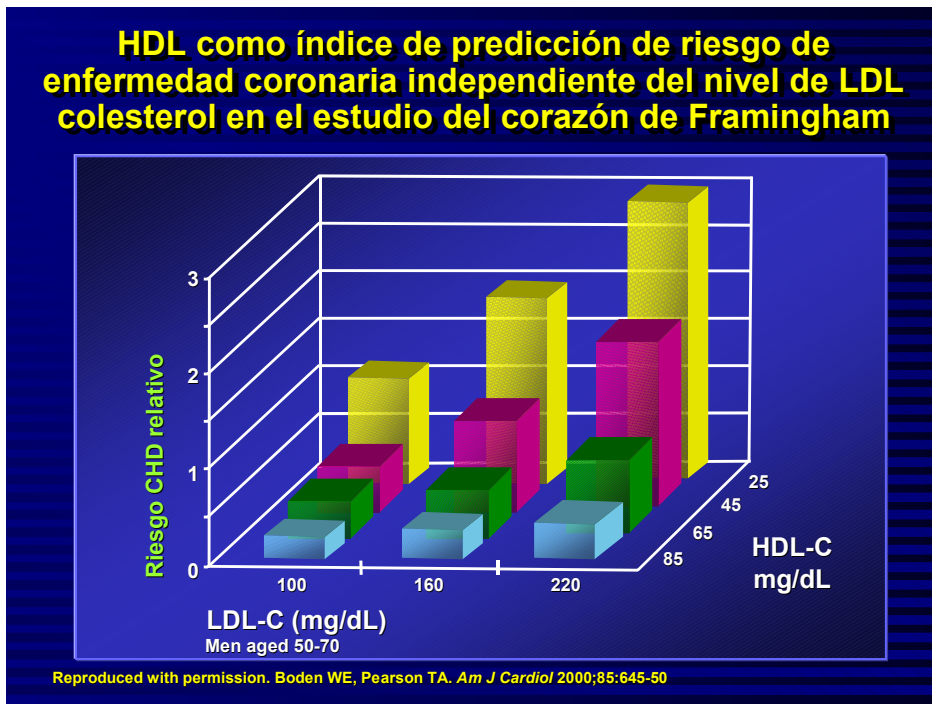
d. HDL - colesterol

Un HDL colesterol (HDL – C) reducido, representa una de las principales condiciones responsables del riesgo residual.

Existe una relación inversa entre los niveles de HDL – C y la tasa de eventos en diabéticos como en no diabéticos. Ha sido difícil poder determinar si elevar esta lipoproteína reduce los eventos cardiovasculares, ya que las intervenciones dirigidas a conseguir ese fin, afectan la concentración de otras lipoproteínas.

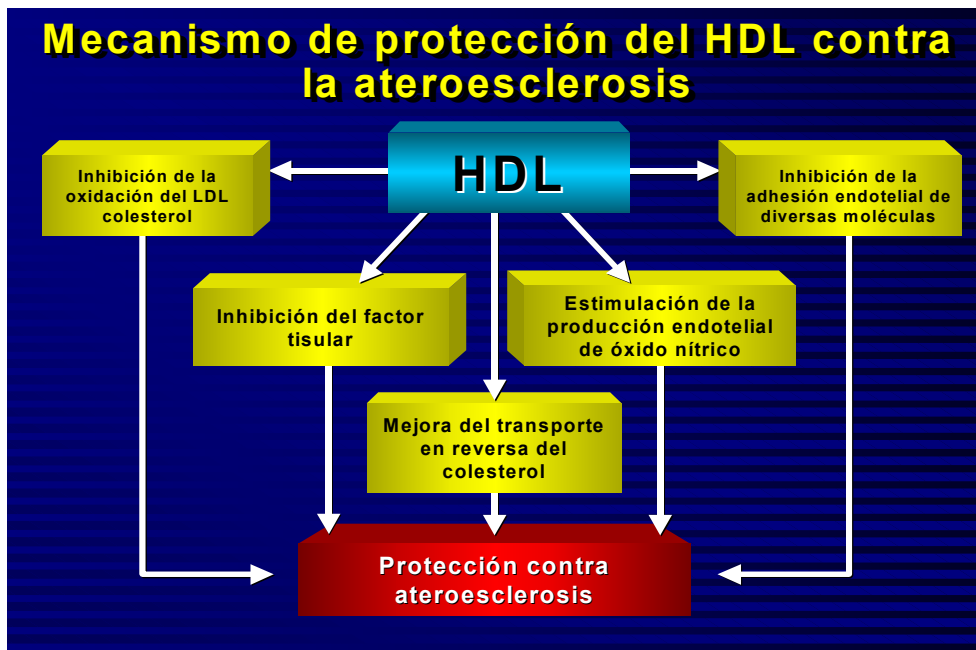
En la figura nº 4 se ilustra como el nivel de HDL – C es de trascendental importancia aún con individuos que han alcanzado un nivel de LDL – C de 70 mg por decilitro, esto se documentó en el estudio TNT.

Figura nº 4



En la figura nº 5 se esquematizan los mecanismos protectores de la molécula de HDL con respecto a la prevención y regresión de la aterosclerosis.

Figura nº 5



Adaptada de cita original – AR nº 88, ampmnd.com

e. Tratamiento – generalidades – estatinas.

Los pacientes portadores de las diferentes dislipidemias, ameritan un enfoque integral que permita ubicarlos en las distintas categorías de riesgo, para la aparición de eventos cardiovasculares. Lo anterior implica una revisión de los parámetros consignados en la figura nº 1. Se enfatiza la importancia de identificar y corregir aquellas condiciones modificables que representan factores de riesgo y que suelen aglomerarse en sujetos con riesgo cardiovascular elevado.

Existe un consenso general de que al existir un riesgo absoluto a 10 años superior al 20%, se requiere una intervención agresiva orientada a la corrección de todos los factores involucrados. Aquellos con un riesgo menor, se les ofrecen intervenciones dependiendo del número y la magnitud de los otros factores de riesgo concomitantes (vide infra – cuadro nº 2).

En vista de las relaciones complejas, desde el punto de vista metabólico entre las diferentes lipoproteínas y el riesgo que representan para promover eventos cardiovasculares es continuo, las cifras aisladas de las mismas deben adoptarse con precaución.

Para aquellos con riesgo cardiometabólico elevado, la meta primaria para reducir los eventos vasculares futuros se consigue a través de la modificación del LDL - C.

Se estima que por cada 40 mg de descenso de esta partícula, se disminuye un 24% el riesgo relativo para la aparición de eventos cardiovasculares mayores, en el futuro cercano. Sin embargo, aproximadamente una tercera parte de los pacientes de alto riesgo que reciben estatinas para reducir su LDL – C, experimentan un evento cardiovascular durante los próximos cinco años.

Un grupo de expertos hizo la recomendación reciente, de iniciar de manera simultánea con medidas para mejorar el estilo de vida y tratamiento farmacológico en el escenario de la prevención secundaria y en los diabéticos con otros factores de riesgo, sin importar el nivel basal de LDL –C. Además, recomendaron tratamiento farmacológico para individuos de riesgo moderado en la prevención primaria, cuando coexistan más de 2 factores de riesgo y el riesgo absoluto a 10 años es > 10%, o si el LDL – C permanece arriba de los 100 mgs/dL, después de varios meses de ajustes en el estilo de vida.

Se ha tratado de estratificar el riesgo cardiovascular con la presencia de marcadores de inflamación, específicamente, elevación de la proteína C reactiva. En el artículo de revisión nº 96 en este sitio, se discutieron las implicaciones de los resultados de los estudios CARDS y Júpiter. Existe una enorme controversia en relación a solicitar o no una PCR ultrasensible, en pacientes en el escenario de la prevención primaria cursando con LDL – C normal, en sujetos con el perfil de inclusión del estudio Júpiter.

Es claro que el beneficio de las estatinas es mediado por la disminución del LDL – C.

Se involucran a su vez una serie de acciones benéficas adicionales en un contexto llamado “acciones pleiotrópicas”. Éstas incluyen efectos antioxidantes, anti – inflamatorios, entre otros.

Para pacientes que no toleren las estatinas, o en quienes una dosis máxima no consigue las metas deseadas, otros agentes disponibles incluyen la niacina, los fibratos, ezetimibe y los secuestradores de ácidos biliares.

El LDL - C es la meta primaria en pacientes con hipertrigliceridemia o para portadores del síndrome metabólico; deben manejarse además, de acuerdo a la meta de colesterol no HDL, reconociendo de que la misma es de enorme utilidad, para estimar el riesgo en estas poblaciones. La medición de esta partícula no agrega ningún costo al perfil lipídico y su cálculo es sumamente sencillo (colesterol total menos colesterol HDL).

Las estatinas disminuyen más el colesterol no HDL que el nivel de apo B, y varios ensayos han mostrado que alcanzar una meta de apo B, requiere un tratamiento más intensivo con respecto a las dosis empleadas para las metas de C no HDL. Las metas de tratamiento emitidos por un panel de expertos de la Asociación de Diabetes Americana y el Colegio Norteamericano de Cardiología, publicadas en abril del 2008, se consignan en el cuadro N° 2.

Cuadro n° 2.

Meta para tratamiento - Pacientes con Dislipidemia y Riesgo cardiometabólico elevado (*)			
Categoría (Riesgo)	LDL Colesterol mgs/dL	Colesterol no HDL mgs/dL	Apo B mgs/dL
- Muy alto: Pacientes con enfermedad cardiovascular (eventos previos) o diabetes más otros factores de riesgo mayores.	< 70	< 100	< 80
- Alto: Pacientes con 2 o más factores de riesgo (no diabéticos ni eventos vasculares previos) o diabéticos sin otro factor de riesgo asociado*.	< 100	< 130	< 90

* (Tabaquismo, HTA, historia, familiar de coronariopatía prematura)

(*) Recomendación Panel Expertos ADA y ACC, Abril 2008 (1).

Otras alternativas terapéuticas.

a. Fibratos.

Representan una familia que puede ser de gran utilidad para el tratamiento del riesgo residual en pacientes dislipidémicos que han estado recibiendo estatinas y no alcanzan las metas apropiadas. Los mismos, han mostrado en diferentes ensayos reducir la tasa de eventos cardiovasculares, no así la mortalidad. El estudio más conocido es el ensayo FIELD, empleando fenofibrato, en diabéticos tipo dos, en quienes el objetivo primario de reducir la tasa de eventos cardiovasculares no se redujo de manera significativa. Los principales estudios empleando fibratos se muestran en el cuadro n° 3 y los mecanismos de protección propuestos se ilustran en la figura 6, resaltando el hecho de que los mismos se llevan a cabo a través de una activación las PPARs. Estos fármacos están indicados en aquellos pacientes en quienes el

riesgo residual se debe fundamentalmente a una hipertrigliceridemia, la droga de elección es el fenofibrato.

Un seguimiento a 18 años plazo del estudio del corazón de Helsinki (HHS), mostró una reducción de la mortalidad total y cardiovascular en los pacientes con sobrepeso e hipertrigliceridemia (gemfibrozil en prevención primaria).

Cuadro nº 3

Ensayos clínicos empleando fibratos					
Incidencia de eventos cardiovasculares					
Ensayo	N	Control	Droga	RRR	P
Prevención primaria					
HHS*	292	13.0%	3.9%	71%	<.005
FIELD ⁺	7664	10.8%	8.9%	19%	0.04
Prevención secundaria					
BIP [§]	1470	18.4%	14.1%	25%	.03
VA-HIT [#]	769	29.45	21.2%	32%	.004

RRR: reducción del riesgo relativo.

*Pacientes con TG>204 mg/dl y LDL/HDL >5 (con o sin diabetes o con síndrome metabólico).

⁺ Pacientes con diabetes mellitus sin antecedente de enfermedad coronaria.

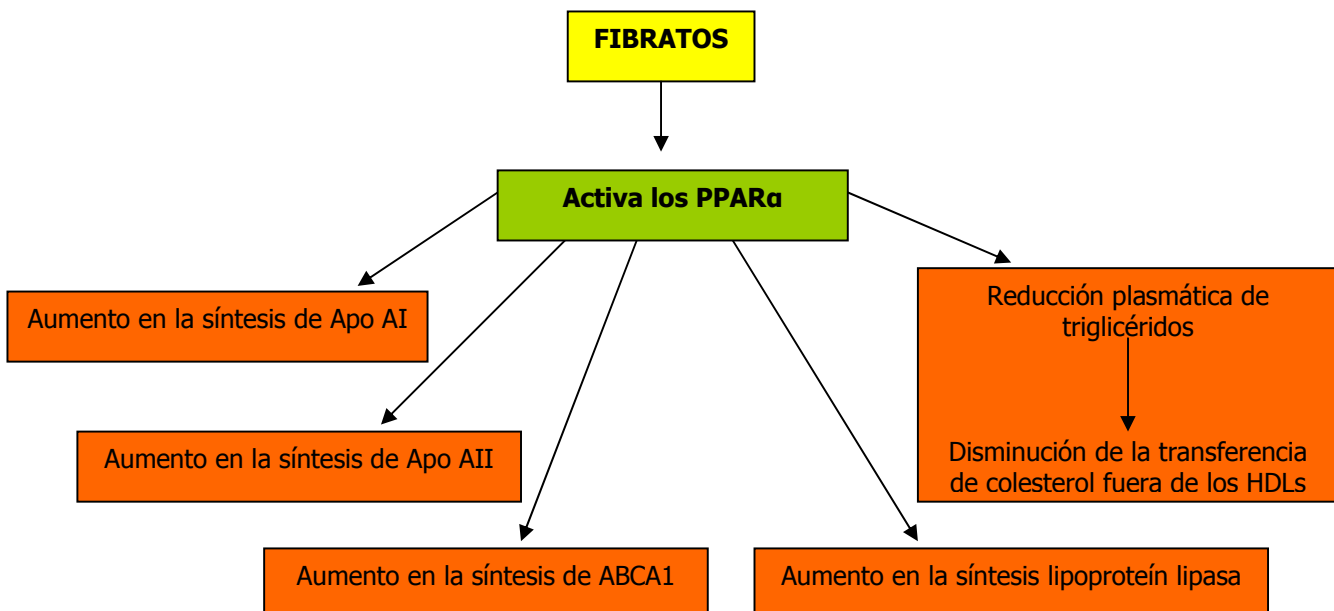
[§]Pacientes con síndrome metabólico.

[#]Pacientes con diabetes mellitus.

Adaptado de cita original – AR nº 81, ampmd.com

Figura nº 6

Acciones benéficas de los fibratos



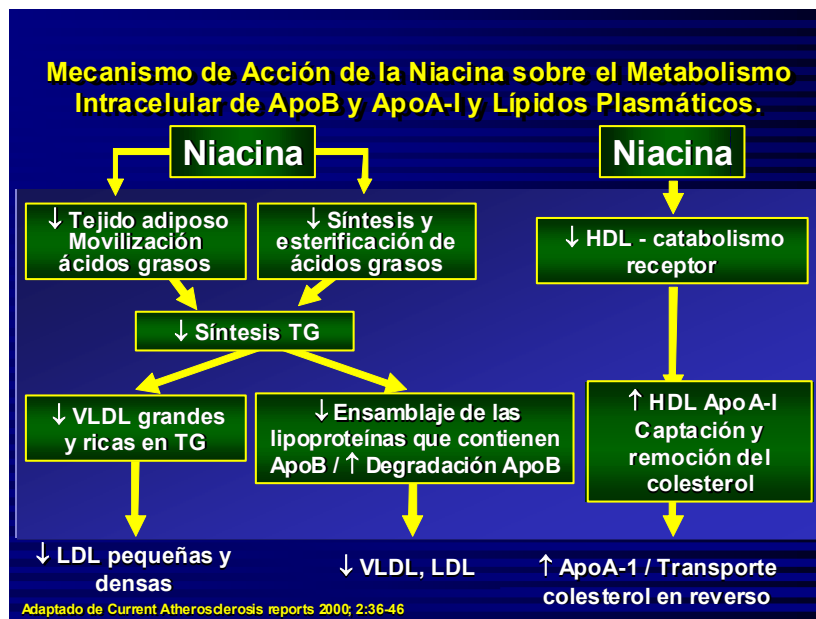
Adaptada de cita original – AR nº 81, ampmd.com

b. Niacina

La niacina (ácido nicotínico) es el fármaco más efectivo disponible para incrementar los niveles de HDL – colesterol. Debe considerarse en todas aquellos pacientes de alto riesgo, en quienes persistan niveles disminuidos de HDL – C recibiendo una dosis apropiada de estatina.

En la figura nº 7 se esquematizan los mecanismos de acción, destacando una menor síntesis de triglicéridos (y de VLDL) así como de LDL pequeñas y densas; promueven la degradación de apo B (disminuye las LDL) y aumento del nivel de apo A – 1 (elevando el HDL – C).

Figura nº 7



El cuadro nº 4 muestra la eficacia de este fármaco, con respecto a la magnitud de reducción de las diferentes lipoproteínas. Se consigna las diferencias entre la presentación de acción prolongada y la liberación inmediata. Se resalta el hecho de que la elevación del HDL – C llega a ser de un 25 a 35% y la disminución de triglicéridos de 40%.

Cuadro nº 4

Eficacia de la Niacina

*ER	LDL-C	HDL-C	Trigs	Lp(a)
1 gr	-6%	+15%	-23%	
2 gr	-14%	+24%	-31%	-20%
*IR	LDL-C	HDL-C	Trigs	Lp(a)
3 gr	-22%	+35%	-40%	-30%
4.5 gr	-15%	+34%	-45%	

*ER: Liberación prolongada, *IR: Liberación inmediata

Kos, Niaspan® prescribing information, 2005.
McKenney JM, et al. JAMA 1994; 271:872-7
Garg R, Grundy SM. JAMA 1990; 264:722-6. - Diabetic

Los principales estudios clínicos que le brindan soporte fueron llevados a cabo hace varias décadas. Uno de ellos, Coronary Drug Project (CDP) fue un ensayo que mostró disminución de la mortalidad en el grupo asignado a este fármaco. De igual manera, el estudio de cardiopatías isquémicas en Estocolmo, mostró una reducción de la mortalidad de un 36% en los pacientes que recibieron el fármaco vs. placebo.

Aunque el ácido nicotínico se ha asociado con resistencia a la insulina, en diabéticos las dosis habituales menores, de 1500 mg por día, no elevan los niveles de hemoglobina A1C.

El problema de la niacina ha sido su tolerancia, únicamente un 20% los pacientes a quienes se les describe la dosis completa de 2 g. la toleran. Con el fin de mejorar su adherencia, se han diseñado estrategias para solventar este problema, una de las alternativas ha sido el empleo de laropiprant, un agente, que bloquea los receptores cutáneos prostaglandínicos, en particular el receptor DP1, responsable de las crisis de enrojecimiento. Se lleva a cabo un estudio a largo plazo, con una muestra de 20,000 pacientes para evaluarla con niacina y simvastatina con ezetimibe vs simvastatina con ezetimibe y placebo.

Con respecto a la miotoxicidad, la niacina no incrementa este efecto secundario, cuando se usa concomitante con las estatinas, no promueve la actividad de la citocromo 450 o la glucuronización.

Terapia combinada.

Una estatina es la droga de elección para la mayoría de los pacientes con riesgo cardiometabólico aumentado, que cursan con elevación de los triglicéridos y HDL – C disminuido. Para aquellos en quienes las estatinas no corrigen el perfil lipídico y persisten con colesterol no HDL o apo B elevados, la terapia combinada estaría recomendada, prefiriendo la combinación de la estatina con niacina. Esta escogencia, se basa en los ensayos mostrando una reducción de los eventos cardiovasculares y la mortalidad con el uso del ácido nicotínico. El cuadro nº 5 esquematiza la terapia escalonada en pacientes que reciben estatinas y no han alcanzado las metas correspondientes, se consigna la estrategia de duplicar la dosis de las estatinas, agregar niacina, un secuestrador de ácidos biliares, fibratos, o ezetimibe. El efecto sobre las diferentes lipoproteínas deja ver el sinergismo significativo, para disminuir el colesterol LDL con el uso concomitante de las estatinas con niacina, asociación que consigue también las elevaciones máximas de HDL colesterol.

Cuadro nº 5.

Terapias escalonadas después del tratamiento con Estatinas
Opciones para ↓ LDL y C. no HDL

Drug	LDL-C	Non-HDL-C	Trigs	HDL-C
Double statin dose	-6%	-6%	-2 to -12%	-2 to +2%
Ezetimibe 10 mg	-15%	-12%	-9%	NS
Niacin 2 gr	-14%	-31%*	-24%	+18%
Bile acid binding agent	-12%	-5-8%	0 to +23%	+1-7%
Colestipol 2 scoops (6 gr)				
Cholestyramine 2 scoops (8 gr)				
Colestivalan 6 tabs (3.75 gr)				
Fenofibrate 145 mg	-6% to +4%	-3% to -18%*	-15 to -20%	+13%
Gemfibrozil 600 mg BID	+7%	+2%	-18%	0%

Jones P H, et al. Am J Cardiol 2003; 92:152-60
Robinson JG, Davidson MH. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006; 4:461-76
Kos, Niaspan® prescribing information, 2005
Sankyo Welch® prescribing information 2005
Athros VG et al. Diabetes Care 2002; 25:1198-1202; Durrington PN et al. Diab Res Clin Pract 2004; 64:137-51
Wagner AM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:3212-17
* Estimate of Total cholesterol-HDL

En resumen, el riesgo residual, podría minimizarse mediante la terapia combinada. Esta implicaría la asociación de las estatinas con niacina o fibratos. La primera consigue una mayor elevación del HDL – C, la segunda permite un mayor descenso de los triglicéridos.

Finalmente, al representar el HDL – C disminuido una condición responsable de gran importancia en el enfoque del paciente con riesgo residual y no contando con medidas farmacológicas específicas, es de trascendental importancia maximizar los cambios en el estilo de vida que eleven esta lipoproteína. Con esa orientación, se ilustra el efecto de las diferentes medidas en el cuadro nº 6, notándose que las elevaciones que se consiguen son modestas.

Cuadro nº 6.

Efectos de Modificaciones en Estilo de Vida sobre niveles de HDL-C y componentes del HDL

Intervención Terapéutica	Aumento en niveles de HDL-C, %	Mecanismo de Acción
Ejercicio aeróbico	5 - 10	Aumenta pre-β HDL promueve transporte colesterol en reversa, LPL y subpoblaciones ateroprotectivas
Cese Tabaco	5 - 10	Aumenta LCAT y promueve transporte colesterol en reversa. Disminuye CETP
Pérdida de peso	0.35 mg/dl por kilogramo de pérdida de peso	Aumenta LCAT, LPL y promueve transporte colesterol en reversa
Consumo de Alcohol	5 - 15	Aumenta ABCA1, apo A-1 y baja CETP
Factores dietéticos (n-3 PUFAs, n-6 PUFAs, MUFAs) Ácidos grasos mono o poli-insaturados	0 - 5	Mejora relación LDL-C: HDL-C Aumento subpoblaciones ateroprotectivas

LPL= lipoprotein-lipasa
LCAT= lecitin-colesterol-acil-transferasa
CETP= proteína que transfiere ésteres de colesterol
Singh, I. M. et al. JAMA 2007; 298:786-798

Bibliografía complementaria

1. Brunzell, JD, Davidson M, Furberg CT, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diab. Care* 2008;31:811-22.
2. Kastelein JP, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins and their in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;117:3002-09.
3. Sarwar N, Danesh J, Eirisdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007;115:450-58.
4. Quesada O. Hipertrigliceridemia. Artículo de revisión nº 78, noviembre 2007. ampmd.com
5. Quesada O. Lo más sobresaliente del último DALM. Artículo de revisión nº 81, febrero 2008. ampmd.com
6. Quesada O. Congreso de lípidos en Hopkins 2008. Artículo de revisión nº 85, junio 2008. ampmd.com
7. Quesada O. HDL colesterol: una molécula compleja. Presente y futuro. Artículo de revisión nº 88, septiembre 2008. ampmd.com
8. Quesada O. Dos estudios trascendentales empleando estatinas CARDS y Júpiter. Semejanzas y diferencias. Artículo de revisión nº 96, mayo 2009. ampmd.com
9. Quesada O. Incrementando el HDL colesterol y la protección de los órganos blanco. HDL colesterol una molécula muy compleja. Comentario editorial nº 77, octubre 2007. ampmd.com
10. Taylor AJ, Sulleberger LE, Lee HJ, et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing colesterol. (ARBITER 2). *Circulation* 2004;110:3512-17.
11. Gleim G, Ballantyne CM, Liu N, et al. Efficacy and safety profile of co – administered ER niacin / laropiprant and simvastatin in dyslipidemia. *Br J Cardiol* 2009;16:90-97.
12. Kush D, Hu DY, Ye P, et al. Flushing profile of extended release niacin / laropiprant at initiation of therapy in Asian Lipid Clinic Patients. *Cardiology* 2009;114:192-98.

Palabras claves

riesgo residual estatinas colesterol triglicéridos LDL HDL apo B colesterol no HDL niacina fibratos CDP HHS aterosclerosis metas TNT PCR fenofibrato

Autoevaluación

1. ¿Cuál es la meta con el tratamiento farmacológico y los cambios en el estilo de vida, para pacientes de muy alto riesgo con respecto al LDL – colesterol?
 - a. < 50 mgs/dL
 - b. < 70 mgs/dL
 - c. < 90 mgs/dL
 - d. < 100 mgs/dL
 - e. < 130 mgs/dL
2. ¿Cuál es la meta con el tratamiento farmacológico y los cambios en el estilo de vida, para pacientes de muy alto riesgo con respecto al colesterol no HDL?
 - a. < 50 mgs/dL
 - b. < 80 mgs/dL
 - c. < 100 mgs/dL
 - d. < 120 mgs/dL
 - e. < 160 mgs/dL

3. ¿Cuál es la meta con el tratamiento farmacológico y los cambios en el estilo de vida, para pacientes de muy alto riesgo con respecto al nivel de apo B?
- < 50 mgs/dL
 - < 60 mgs/dL
 - < 70 mgs/dL
 - < 80 mgs/dL
 - < 90 mgs/dL
4. ¿Cuál sería el fármaco de elección para con paciente con dislipidemia mixta, que a pesar de terapia con estatina persiste con un colesterol no HDL elevado a expensas de hipertrigliceridemia moderada?
- Niacina
 - Un fibrato
 - Ezetimibe
 - Un secuestrador de ácidos biliares
 - Colestipol
5. ¿Cuál sería el fármaco de elección para un paciente con dislipidemia mixta, que a pesar de estatinas persiste con un colesterol no HDL elevado a expensas de un HDL reducido?
- Niacina
 - Un fibrato
 - Ezetimibe
 - Un secuestrador de ácidos biliares
 - Colestipol

Respuestas correctas

- b
- c
- d
- b
- a