



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



SESIÓN INTERACTIVA

En la vanguardia del abordaje del paciente de riesgo cardiovascular

Moderador: Miguel Ángel Prieto Díaz

Médico de Familia, Centro de Salud Vallobin-La Florida, Oviedo, España. Miembro del Grupo de Trabajo de HTA de SEMERGEN

Introducción

La aterosclerosis es un proceso multifactorial condicionado por la presencia de factores genéticos y ambientales entre los que caben destacar: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, etc., que son responsables de la enfermedad cardiovascular, fundamentalmente cardiopatía isquémica (infarto de miocardio y angina de pecho), accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal, entre otras (fig. 1). Estas enfermedades cardiovasculares son responsables de uno de cada tres fallecimientos, siendo la primera causa de muerte en nuestro país y según datos publicados (Informe INE, 2 de marzo de 2010. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np588.pdf>).

Para el abordaje de este proceso multifactorial es necesario tener en cuenta la presencia o no de cada uno de los factores de riesgo actualmente conocidos implicados en el proceso de aterosclerosis (hipertensión, dislipemia, diabe-

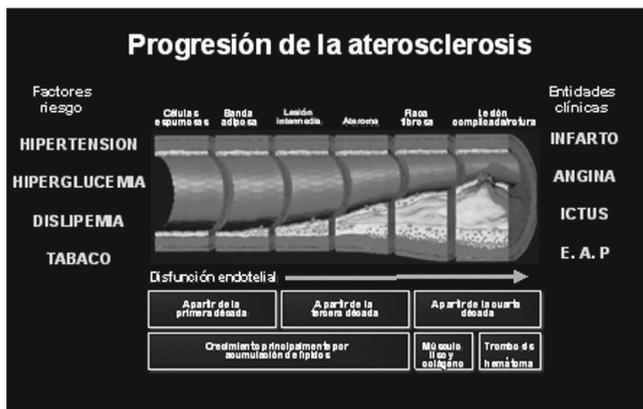


Figura 1

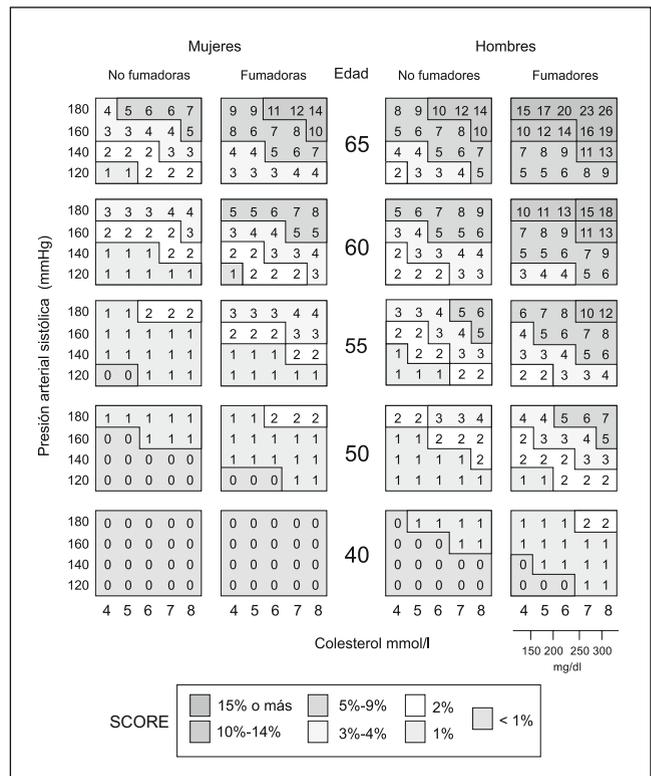


Figura 2

Estratificación del Riesgo Cardiovascular

	Normal PAS 120-129 ó PAD 80-84	Normal alta PAS 130-139 ó PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 ó PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥ 180 ó PAD ≥ 110
Sin FRCV adicionales	Riesgo de Referencia	Riesgo de Referencia	Riesgo Bajo Adicional	Riesgo Moderado	Riesgo Alto
1 ó 2 FRCV adicionales	Riesgo Bajo Adicional	Riesgo Bajo Adicional	Riesgo Moderado	Riesgo Moderado	Riesgo Muy Alto
3 ó más FRCV, SM, LOD ó Diabetes	Riesgo Moderado	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Alto	Riesgo Muy Alto
Enfermedad CV o renal establecida	Riesgo Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto	Riesgo Muy Alto

Riesgo absoluto adicional de padecer complicaciones vasculares en 10 años:

Framingham	 < 15%	 15-20%	 20-30%	 > 30%
SCORE	 < 4%	 4 – 5%	 5-8%	 > 8%

Figura 3

tes...) e identificar el nivel de riesgo cardiovascular para establecer objetivos de control y tomar las oportunas decisiones terapéuticas, ya que hemos de tener en cuenta que elevaciones ligeras o moderadas de varios factores pueden tener más peso en el riesgo que la elevación severa de uno solo de ellos. Para ayudarnos en este proceso, en nuestro país el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) recomienda el uso de las tablas SCORE para países de bajo riesgo cardiovascular (fig. 2). Existen otras tablas de riesgo, como REGICOR, la clásica de Framingham o la tabla de las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología que en España recomienda la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial para la estratificación del riesgo en el paciente hipertenso (fig. 3).

En esta sesión “En la vanguardia del abordaje del paciente de riesgo cardiovascular”, vamos a utilizar la metodología de caso clínico longitudinal con un paciente con tres factores de riesgo clásicos y muy frecuentes en nuestras consultas (diabetes, hipertensión y dislipemia), con el fin de ir dando respuesta a preguntas que se hace cada día el médico de atención primaria: ¿Cómo medir el riesgo cardiovascular de este paciente? ¿Cuál es el objetivo de control para cada uno de estos factores? ¿Cuáles son las prioridades de intervención en estilos de vida y/o farmacológicos? ¿Cuáles son las últimas evidencias en el tratamiento farmacológico de diabetes, hipertensión y dislipemia no sólo desde el punto de vista de lograr objetivos de control, sino en el más importante de reducir la morbimortalidad cardiovascular? Esta será una sesión interactiva donde será importante la

exposición de nuestros expertos, pero lo será más por la participación activa de los médicos asistentes, ya que se dispondrá de un sistema de votación que facilitará que la sesión sea muy dinámica y entre todos pongamos nuestros conocimientos al día.

En la vanguardia del abordaje del paciente de riesgo cardiovascular

Ángel Díaz Rodríguez

Médico de Familia, Centro de Salud de Bembibre, León, España. Coordinador del Grupo de Trabajo de Lípidos de SEMERGEN, Miembro del Grupo de Trabajo de HTA de SEMERGEN

Las estrategias de prevención primaria a nivel individual han de tener en cuenta, además de los niveles elevados de colesterol, el riesgo cardiovascular (RCV), y en función del RCV global presente en un individuo se establecen los objetivos de control y las actuaciones terapéuticas a realizar, siendo la intervención más efectiva a mayor RCV; por ello, para tomar la decisión de tratar con fármacos se recomienda una estrategia individual de alto riesgo cardiovascular.

La prevención primaria de las ECV se centra en el control de los factores de riesgo, elementos asociados a la incidencia y mortalidad por estas enfermedades^{1,2}. La mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria cardiovascular es la estimación precisa del riesgo de desarrollarlas^{3,4}.

En España se recomienda el uso de las tablas SCORE para países de bajo riesgo cardiovascular⁵ por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC)⁶, y la mayoría de las Sociedades Científicas, que tiene una versión calibrada para la población española⁷, aunque también se puede calcular por las tablas de Framingham⁸ y las tablas de REGICOR⁹.

En prevención secundaria, para evitar o retrasar la aparición de un nuevo evento cardiovascular se deben lograr los objetivos de control de todos los FRCV presentes.

En la sesión interactiva “En la vanguardia del abordaje del paciente de riesgo cardiovascular” orientamos al discente en el manejo de un paciente diabético con otros factores de riesgo mayores, como la HTA y la dislipemia.

En el caso concreto de la dislipemia cabe señalar que el paciente diabético presenta, en la mayoría de los casos, lo que conocemos como dislipemia aterogénica (DA)⁴. Otras denominaciones utilizadas en la literatura para este fenotipo lipídico son “tríada lipídica”, “fenotipo lipoproteico B”, cintura hipertriglicéridémica, “hiperapobetalipoproteíemia” y “fenotipo lipídico aterogénico”, pero la denominación DA es el término más frecuentemente utilizado y el que utilizan las principales guías terapéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Los pacientes con dislipemia aterogénica tienen un aumento marcado del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. La dislipidemia es un importante factor de riesgo cardiovascular modificable en estos pacientes y se caracteriza por niveles elevados de triglicéridos, concentraciones bajas de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y una preponderancia de partículas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Esta dislipemia contribuye al riesgo residual de padecer una enfermedad cardiovascular.

Estas alteraciones cuantitativas y cualitativas de las citadas lipoproteínas se encuentran, además de en el paciente diabético, hasta en un 60% de los pacientes con enfermedad coronaria¹⁰, obesidad visceral (cintura hipertriglicéridémica), síndrome metabólico y dislipemia familiar combinada.

En la mayor parte de los casos el exceso de grasa intraabdominal produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos resistentes a la insulina. El exceso de ácidos grasos libres hacia el hígado, en presencia de dietas hipercalóricas y aumento de los depósitos de glucógeno hepático, induce la síntesis hepática de triglicéridos y, a su vez, estimula la producción de Apo B por parte del hígado. De este modo, la resistencia periférica a la insulina a través de una sobrecarga hepática de ácidos grasos libres induce una sobreproducción de partículas VLDL ricas en triglicéridos, lo que explica la hipertriglicéridemia de estos sujetos¹¹.

Reciente, se ha puesto de manifiesto que dietas ricas en fructosa, muy frecuentemente ligadas al consumo excesivo de bebidas azucaradas, inducen a un trastorno metabólico semejante. El exceso de fructosa en el seno de una dieta hi-

percalórica favorece la lipogénesis de “novo” hepática y la hipertriglicéridemia posprandial, junto con el aumento de la apolipoproteína B, las partículas LDL pequeñas y densas, y los remanentes de triglicéridos. Además, la dieta rica en fructosa aumenta las concentraciones de glucosa e insulina y la adiposidad visceral en sujetos con sobrepeso¹². El mecanismo propuesto para explicar que el exceso de fructosa favorezca la DA se debe al efecto diferente de la glucosa y de la fructosa a nivel hepático. El metabolismo hepático de la glucosa está regulado por la fosfofructokinasa que es inhibida por ATP y citrato en presencia de exceso de energía. De este modo se limita la captación hepática de glucosa. El metabolismo de la fructosa de la dieta es diferente, ya que es independiente del consumo de energía, lo que resulta en una captación aumentada de fructosa en presencia de dietas hipercalóricas ricas en fructosa y un aumento en la lipogénesis, lo que induce a una mayor secreción de partículas VLDL ricas en triglicéridos.

El aumento de partículas VLDL ricas en triglicéridos aumenta la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP)¹³. La CETP es una proteína ligada a las HDL con una conformación tridimensional tubular que permite la transferencia de lípidos entre lipoproteínas. Las partículas HDL ceden ésteres de colesterol a las lipoproteínas conteniendo Apo B y, a su vez, estas partículas conteniendo Apo B transfieren triglicéridos a las partículas HDL. En presencia de hipertriglicéridemia, la transferencia de lípidos inducida por la CETP se realiza entre las partículas VLDL grandes y las HDL. De este modo, se produce un enriquecimiento en el contenido de triglicéridos de la partícula HDL que va a sufrir una modificación en su catabolismo. Las partículas HDL ricas en triglicéridos son sustrato tanto para la lipoproteína lipasa periférica como para la lipasa hepática que hidroliza sus triglicéridos. La partícula resultante es una partícula HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol que justifica las concentraciones bajas de HDL colesterol de estos sujetos. La hidrólisis de los triglicéridos de las partículas HDL induce la disociación de moléculas de Apo A1 desde el HDL, favoreciéndose su filtrado y catabolismo renal. Esta eliminación aumentada de Apo A1 a nivel renal ayuda a explicar también la concentración baja de HDL de sujetos con diabetes e hipertriglicéridemia¹⁴.

La sobreproducción hepática de partículas VLDL y el enriquecimiento en triglicéridos de las mismas explica no sólo la hipertriglicéridemia, sino dos fenómenos asociados a la DA de extraordinaria importancia clínica: el aumento en la concentración de Apo B y el aumento de partículas LDL pequeñas y densas. El aumento de Apo B se debe al aumento de su síntesis hepática y su elevación en plasma indica un aumento en el número total de partículas que contienen Apo B ya que las partículas VLDL, IDL y LDL contienen sólo una molécula de Apo B por lipoproteína. Por otro lado, el enriquecimiento en triglicéridos se asocia con una mayor actividad de la lipoproteína lipasa y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en triglicéridos, lo que induce el aumento en sangre de remanentes de VLDL y de partículas LDL ricas en triglicéridos, que son sustrato de las lipasas, lo que favorece la presencia de partículas LDL pequeñas y densas¹⁵.

En contra de la idea inicial de que las partículas LDL pequeñas y densas son el resultado de un metabolismo perifé-

rico anormal, estudios recientes sugieren que los diferentes tipos de LDL son también el resultado del catabolismo de diferentes tipos de VLDL sintetizadas en el hígado. Cuando las partículas VLDL son relativamente pobres en triglicéridos (VLDL 2) se solapan con las partículas de densidad intermedia y se transforman en LDL grandes con gran afinidad por el receptor LDL y por tanto con vida media plasmática corta. Sin embargo, en presencia de resistencia periférica a la insulina, las partículas sintetizadas por el hígado son ricas en triglicéridos (VLDL 1), tienden a enriquecerse en Apo CIII, y eso retrasa su metabolismo periférico y su afinidad por el receptor LDL dando lugar con mayor facilidad a las LDL pequeñas y densas¹².

El riesgo asociado a la DA es independiente, y la vez aditivo, del del cLDL¹⁶. Las pautas de tratamiento actuales se centran en la reducción del cLDL con estatinas como tratamiento farmacológico de elección inicial para este tipo de dislipidemia. No obstante, sigue estando presente el nivel alto de riesgo cardiovascular residual en los pacientes diabéticos tratados con estatinas. Esto pone de relieve la necesidad de tratar otros aspectos de la dislipidemia diabética para reducir aún más el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos. Los fibratos y la niacina son también tratamientos convenientes para la dislipidemia diabética ya que disminuyen los triglicéridos TG y aumentan los niveles de cHDL. La combinación de una estatina con un fibrato o con niacina reduce en mayor medida el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos. Los datos iniciales de algunos ensayos clínicos parecen corroborar la capacidad de la terapia combinada de estatinas en combinación con fibratos o niacina para reducir la progresión de la aterosclerosis comparado con el tratamiento con estatinas en monoterapia.

Los fibratos (gemfibrocilo, fenofibrato y bezafibrato) son fármacos que actúan sobre los receptores activados por proliferadores peroxisómicos alfa (PPAR- α), siendo sus tejidos diana el hepático y el muscular. Elevan en estos tejidos la captación de ácidos grasos libres (AGL) al activar la enzima lipoproteín-lipasa (LPL); disminuyen la síntesis de Apo CIII, por lo que se produce un descenso de las partículas VLDL ricas en TG, bajando los TG plasmáticos; aumentan la síntesis de Apo AI y Apo AII, por lo que se elevan las concentraciones de HDL, e intervienen en la síntesis de ABC1 y SR-B1, por lo que aumenta la extracción y eliminación de colesterol¹⁷. Todas estas acciones condicionan el efecto beneficioso sobre las alteraciones lipídicas relacionadas con la dislipemia aterogénica (aumento de los AGL, aumento de los TGD, descenso del cHDL y aumento de partículas LDL pequeñas y densas).

Se consideran los fármacos más efectivos para disminuir los TG, consiguiendo reducciones del orden del 50%, directamente proporcional al nivel sanguíneo de partida. Consiguen disminuciones del LDL no tan potentes como las estatinas, en torno al 20%, y elevaciones del HDL entre el 10-20%; además, tienen un efecto beneficioso sobre las alteraciones de la hemostasia asociadas al SM y disminuyen la proteína C reactiva.

Los fibratos son eliminados por vía renal, pudiendo acumularse en plasma en pacientes con insuficiencia renal, lo que puede provocar miositis. A la hora de elegir un fibrato es importante tener en cuenta que gemfibrocilo, en su metabolismo y degradación, comparte la isoenzima 1A1 y 1A3

de la uridindifosfato glucuronosiltransferasa (UGT), al menos, con simvastatina, pravastatina, lo que provoca aumentos acusados de las concentraciones de estas estatinas y una mayor probabilidad de aparición de efectos adversos. Esta situación no se da con fluvastatina. Fenofibrato no comparte ninguna isoenzima con las estatinas mencionadas ni con rosuvastatina, ni con pitavastatina, por lo que, en la práctica clínica, éste será el preferido cuando debamos asociar fibratos con estatinas para evitar, en lo posible, efectos adversos¹⁸. Debemos tener especial cuidado cuando se utilice o asocie en pacientes con insuficiencia renal o hipertiroidismo y con el uso concomitante de fármacos que utilicen la vía del citocromo P450, antes mencionados. Podemos aumentar la seguridad si administramos los hipolipemiantes en tomas separadas 12 h (p. ej., estatinas por la noche, fibratos por la mañana). El paciente deberá estar instruido sobre los síntomas de una posible miopatía.

Dentro de los fibratos, el fenofibrato es el de elección para combinar con estatinas, por su mayor tolerabilidad y por sus menores tasas de incidencia de miositis y rhabdomiolisis, en comparación con el gemfibrozilo¹⁹. Distintos estudios realizados en combinación con estatinas han mostrado el perfil de eficacia y seguridad en el control integral de la dislipemia, especialmente en aquellos pacientes que exhiben una dislipemia aterogénica²⁰⁻²⁴.

Como alternativa al fenofibrato para el tratamiento combinado con estatinas para el tratamiento de la dislipemia aterogénica, están el ácido nicotínico y los ácidos grasos omega 3.

Bibliografía

- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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, or ATP III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:435-8.
- Sans S et al. Calibración de las tablas SCORE para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.

9. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:253-61.
10. Austin MA. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:200-7.
11. Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2265-72.
12. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009;119:1322-34.
13. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J*. 2005;150:859-70.
14. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:150-9.
15. Ayyobi AF, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2003;92 Suppl:27J-33J.
16. Fruchart et al. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:319-35.
17. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med*. 2002;53:409-35.
18. Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol*. 2002;90:50K-60K.
19. Alsheikh-Ali et al. *Am J Cardiol*. 2004;94:935-8.
20. Athyros et al. *Diabetes Care*. 2002;25:1198-202.
21. Grundy et al. SAFARY Study. *Am J Cardiol*. 2005;95:462-8.
22. Farnier M et al. *Am Heart J*. 2007;153:335-8.
23. Scott R et al. FIELD Study. *Diabetes Care* 2008;DOI:10.2337/dc8-1543
24. ACCORD Study Group. *N Engl J*; March 14, 2010.