

# Importancia del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en la prevención del riesgo cardiovascular. Recomendaciones del Foro HDL\*

J.F. Ascaso<sup>a</sup>, A. Fernández-Cruz<sup>a</sup>, P. González Santos<sup>a</sup>, A. Hernández Mijares<sup>a</sup>, A. Mangas Rojas<sup>a</sup>, J. Millán<sup>b</sup>, L.F. Pallardo<sup>a</sup>, J. Pedro-Botet<sup>a</sup>, F. Pérez-Jiménez<sup>a</sup>, G. Púa<sup>a</sup>, X. Pintó<sup>a</sup>, I. Plaza<sup>a</sup> y J. Rubiés-Prat<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Miembro del Foro HDL. Madrid.

<sup>b</sup>Coordinador del Foro HDL. Madrid. España.

---

## Contenido

Resumen .....	262
1. Cuantificación del cHDL en la evaluación del perfil lipídico .....	268
2. Valores séricos de cHDL en el cálculo del riesgo cardiovascular global .....	269
2.1. Riesgo global .....	269
2.2. Riesgo coronario .....	270
3. El valor sérico de cHDL como objetivo terapéutico .....	271
3.1. Inclusión de valores recomendados en las directrices .....	271
3.2. Empleo de índices o cocientes que comprenden los valores séricos de cHDL .....	272
4. Poblaciones subsidiarias de intervención terapéutica .....	273
4.1. Población diana y poblaciones individuales .....	273
4.2. Prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica y situaciones equivalentes (riesgo a 10 años > 20%) .....	273
4.3. Pacientes con diabetes mellitus .....	273
4.4. Pacientes con cHDL bajo y riesgo global a 10 años < 20% .....	273
4.5. Dislipemias secundarias .....	273
4.5.1. Trastornos renales .....	274
4.5.2. VIH .....	274
4.5.3. Hipertensión arterial .....	274
5. Abordaje terapéutico: estilo de vida y tratamiento farmacológico .....	274
5.1. Cambios en el estilo de vida .....	274
5.2. Tratamiento farmacológico .....	275
5.2.1. Fibratos .....	275
5.2.2. Ácido nicotínico .....	276
5.2.3. Estatinas .....	276
6. Recomendaciones finales y conclusiones .....	277

---

Artículo publicado en American Journal of Cardiovascular Drugs (Am J Cardiovasc Drugs 2004;4[5]:299-314).

\*Los datos de afiliación de los distintos miembros del Foro HDL figuran al final del artículo.

Correspondencia: Prof. Jesús Millán.  
Servicio de Medicina Interna (III).  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: jesus.millan@madrid.org.

## Resumen

En el abordaje de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular relacionados con los lípidos, los valores séricos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) comportan una importancia especial, dado que se considera que esta lipoproteína es un factor antiaterogénico debido principal, pero no exclusivamente, a su influencia e impacto sobre el transporte inverso del colesterol. Se deriva de aquí la necesidad y el requisito de tener en cuenta los valores séricos de cHDL para la prevención tanto primaria como secundaria en todo paciente con enfermedad cardiovascular. Un aspecto particularmente importante es la asociación del “síndrome de cHDL bajo” con el síndrome metabólico.

Estos factores nos obligan a considerar el valor sérico de cHDL como un objetivo terapéutico por sí mismo, o incluso en asociación con las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), cuando estas últimas se encuentran elevadas. La presente revisión resalta los aspectos que establecen un nexo entre los valores séricos de cHDL y el riesgo cardiovascular, y examina las poblaciones que deberían considerarse susceptibles de intervención terapéutica debido a valores séricos de cHDL bajos.

Se revisan las estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas. El objetivo de esta revisión es exponer recomendaciones de manejo terapéutico para la corrección de la proporción del riesgo cardiovascular atribuible a cambios en el cHDL. El objetivo terapéutico en prevención primaria y secundaria debe ser alcanzar valores de cHDL  $> 40$  mg/dL. Esta meta reviste particular importancia en pacientes con valores séricos de cHDL bajo y cardiopatía isquémica (CI) o sus equivalentes, incluso si se han alcanzado los objetivos terapéuticos para las concentraciones séricas de cLDL ( $< 100$  mg/dL). La primera elección terapéutica para esta situación clínica son los fibratos. Esta misma opción terapéutica será la primera que se deberá tener en cuenta en pacientes sin CI pero con valores de cHDL bajos y riesgo cardiovascular aumentado ( $> 20\%$ ), hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico.

## SIGNIFICANCE OF HIGH RISK DENSITY LIPOPROTEIN-CHOLESTEROL (HDL-C) IN CARDIOVASCULAR RISK PREVENTION. RECOMMENDATIONS OF THE HDL FORUM

In the approach to lipid-related risk factors for cardiovascular diseases, serum high-density

lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels bear a particular significance as this lipoprotein is considered to be an antiatherogenic factor mainly, but not only, because of its influence and impact on reverse cholesterol transport. Hence the need and requirement to consider serum HDL-C levels for both primary and secondary prevention of cardiovascular disease. A particularly important aspect is the association of the “low HDL syndrome” with the metabolic syndrome.

These factors force us to consider serum HDL-C level as a therapeutic target by itself, or even in association with low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) levels when the latter are increased. This review stresses the aspects connecting serum HDL-C levels and cardiovascular risk, and looks at the populations that should be considered amenable to therapeutic management because of low serum HDL-C levels.

We review therapeutic strategies, both pharmacological and nonpharmacological. The aim of this review is to present therapeutic management recommendations for correcting the proportion of cardiovascular risk that is attributable to changes in HDL-C. HDL-C levels of  $> 40$  mg/dL must be a therapeutic target in primary and secondary prevention. This goal is particularly important in patients with low serum HDL-C levels and ischemic heart disease (IHD) or its equivalents, even if the therapeutic target for serum LDL-C levels ( $< 100$  mg/dL) has been achieved. The first choice for this clinical condition is fibrat acid derivates. The same therapeutic option should be considered in patients without IHD with low serum HDL-C levels and high cardiovascular risk ( $> 20\%$ ), hypertriglyceridemia, type 2 diabetes mellitus, or metabolic syndrome.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) ejercen un evidente papel antiaterógeno, ya que intervienen en el transporte inverso del colesterol desde los tejidos periféricos, incluida la placa aterosclerótica, hacia el hígado (fig. 1). Una parte del colesterol ligado a HDL (cHDL), y merced a la proteína transferidora de ésteres de colesterol (*cholesteryl ester-transfer protein* [CETP]), se incorpora a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y otra parte es captada directamente por el hígado o por los tejidos esteroidogénicos a través de los receptores SR-B1<sup>1</sup>. Las HDL reducen la oxidabilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) gracias a la capacidad antioxidante de algunos de sus componentes. Los mecanismos protectores de las HDL

*Figura 1.* Transporte inverso de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por cortesía de Fournier Pharma). ABCA1: proteína "cassette" de unión de adenosín trifosfato (ATP) de la subfamilia A, miembro 1; Apo: apolipoproteína; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LPL: lipoproteinlipasa; SR-B1: receptor *scavenger* de clase B, tipo 1; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

frente al desarrollo de la aterosclerosis parecen ser pleiotrópicos<sup>2</sup>, puesto que, además de facilitar el transporte inverso de colesterol desde la pared arterial al hígado, también protegen directamente la pared vascular por otros mecanismos: disminuyen la adhesividad celular al endotelio y la subsiguiente transmigración subendotelial de los monocitos, facilitan la producción de prostaciclina (vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria), interfieren la fibrinólisis, y disminuyen los mediadores celulares y humorales de la inflamación arterial<sup>3,4</sup>. Un trabajo reciente ha encontrado que la infusión de la apolipoproteína A1 Milano podría ayudar a prevenir la progresión de la placa aterosclerótica<sup>5</sup>.

En la actualidad, se admite ampliamente que el objetivo primario en la prevención de las complicaciones cardiovasculares radica en el control de los valores de colesterol ligado a LDL (cLDL)<sup>6,7</sup>. Es preciso resaltar que también se ha comprobado el papel como factores de riesgo aterosclerótico independientes de los triglicéridos<sup>8</sup>, de la fracción de colesterol no HDL<sup>9</sup> y, especialmente, de los valores de cHDL<sup>10</sup>. Diversos estudios han demostrado que el aumento en las concentraciones de cHDL se asocia a un efecto protector frente al desarrollo de complicaciones cardiovasculares<sup>11,12</sup>.

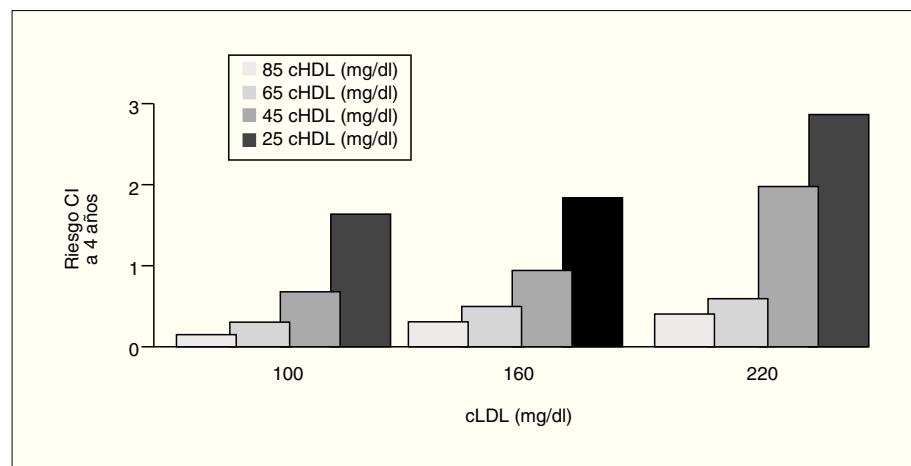
Aunque, en general, se considera que la relación con la enfermedad cardiovascular y los valores séricos de cHDL puede ser más débil que para los valores séricos de cLDL, existen colectivos importantes, como los varones de edad avanzada y las mujeres de cualquier edad, en los que esta relación (la del cHDL) con la enfermedad cardiovascular es

más potente que para el cLDL<sup>13,14</sup>. Por dicho motivo, los valores séricos de cHDL se incluyen como factor de riesgo individual en todas las guías clínicas. El Panel III del National Cholesterol Education Program (NCEP) incluye el cHDL como parámetro que es preciso utilizar en la estimación del riesgo a 10 años, pero también como factor que modifica el objetivo terapéutico primario (valores séricos de cLDL)<sup>6</sup>. Además, cuando coincide con un aumento de triglicéridos, se establece como segundo objetivo terapéutico la consecución de valores adecuados de colesterol no HDL.

Los resultados de los estudios multicéntricos aleatorizados con estatinas han consolidado la idea de que las intervenciones que dan lugar a una reducción del cLDL se asocian a una disminución significativa del riesgo cardiovascular. Sin embargo, en estos estudios ha quedado claro que la reducción de la morbilidad obtenida era incompleta. Habida cuenta que las reducciones de eventos no alcanzan más allá del 30 al 35%, cabe pensar que, en una importante mayoría de los pacientes, se podría obtener beneficio con nuevos abordajes terapéuticos además de los que repercuten en la reducción del cLDL.

La disminución o reducción de los valores séricos de cHDL, independientemente de la tasa de triglicéridos (TG) o de la de colesterol total (CT), el sexo, la existencia o no de diabetes mellitus y la presencia previa de cardiopatía, se acompañan de un aumento del riesgo coronario<sup>15</sup>. Si bien el cHDL es un factor de riesgo principal para la enfermedad cardiovascular (ECV) de origen arteriosclerótico, fundamentalmente lo es para la cardiopatía isqué-

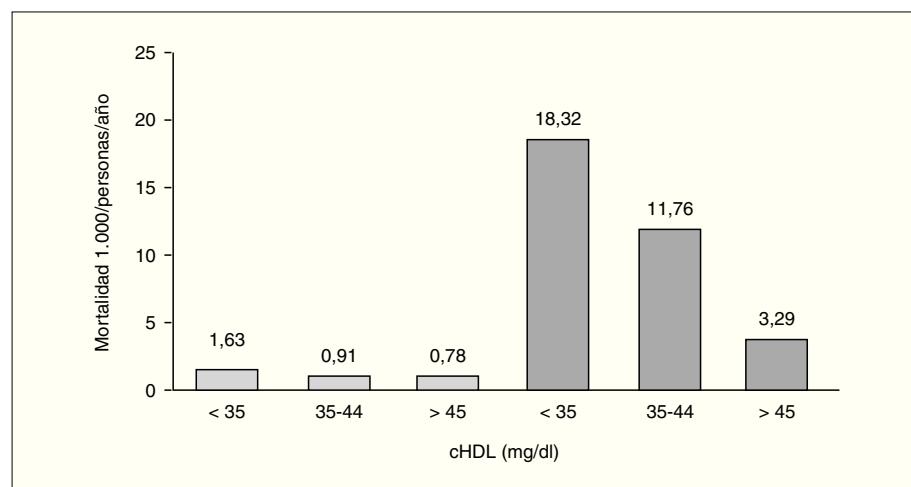
Figura 2. Relación entre los valores séricos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol ligado lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el riesgo de cardiopatía isquémica (CI) en el estudio de Framingham. (Reproducido de Castelli et al<sup>19</sup>, con autorización.)



mica (CI) esta aseveración se apoya en los resultados de numerosos estudios epidemiológicos que han puesto de manifiesto la existencia de una fuerte asociación inversa entre los valores séricos de cHDL y el riesgo de CI<sup>10,12,16</sup>. Esta asociación es gradual y continua, y no se ha constatado ningún valor umbral de riesgo, por lo que cualquier definición de cHDL “bajo” o “alto” es arbitraria<sup>16</sup>. Asimismo, el cHDL bajo es un predictor potente de la agregación familiar de CI precoz<sup>17</sup>. No obstante, el documento español del colesterol (2000) define el cHDL “bajo” cuando es  $\leq 35$  mg/dl<sup>18</sup>, mientras que el Panel III del NCEP lo define cuando es inferior a 40 mg/dl<sup>6</sup>. En ninguno de los 2 documentos se hace distinción entre mujeres y varones, a pesar de que el valor promedio normal de cHDL es más elevado en la mujer. Por el contrario, el cHDL se considera alto cuando es  $\geq 60$  mg/dl, y entonces puede considerarse protector frente al riesgo de CI.

El Estudio de Framingham<sup>19</sup> ha demostrado, en la población general, que tanto los varones como las mujeres con bajas concentraciones plasmáticas de cHDL tienen un riesgo de CI superior al de los pacientes con concentraciones de cLDL elevadas. Además, el cHDL bajo aumenta el riesgo de CI con independencia del valor de cLDL (fig. 2). El Estudio de las Lipid Research Clinics (LRC) ha demostrado que el cHDL es un factor de riesgo independiente, en prevención tanto primaria como secundaria de la CI; la asociación es mucho más fuerte en esta última, lo que sugiere que el beneficio de la elevación del cHDL también sería mayor en prevención secundaria (fig. 3)<sup>20</sup>. Por el contrario, algunos datos provenientes de los estudios genéticos son dispares; así es posible encontrar ausencia de CI en síndromes congénitos con cHDL bajo<sup>4</sup>. Esto implicaría que algunas formas de cHDL bajo se asocian con CI, mientras que otras no lo hacen.

Figura 3. Valor predictivo del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en prevención primaria y secundaria en el estudio Lipid Research Clinics. (Reproducido de Grover et al<sup>21</sup>, con autorización.)



**Tabla 1. Genes determinantes de la concentración de cHDL**

Producto génico	Naturaleza	Actividad
Apo A-I	Proteína estructural	Activación de LCAT
Apo A-II	Proteína estructural	Transporte inverso
ABCA1	Transportador	Cascada lipolítica
SR-B1	Receptor	Transporte inverso
LPL	Enzima	Cascada lipolítica
LCAT	Enzima	Esterificación del colesterol
PLTP	Proteína de transferencia	Transferencia de fosfolípidos
CETP	Proteína de transferencia	Transferencia de ésteres del colesterol

ABCA1: proteína "cassette" de unión de ATP de la subfamilia A, miembro 1; Apo: apolipoproteína; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol; LCAT: lecitina:colesterol acil transferasa; LPL: lipoproteína lipasa; PLTP: proteína de transferencia de fosfolípidos; SR-B1: receptor scavenger de clase B, tipo 1.

Dado que los factores genéticos determinantes de la concentración de cHDL son muy diversos (tabla 1) y que alteraciones de los distintos genes podrían explicar, por sí solas, las modificaciones en este parámetro, se ha llegado a sugerir que sólo algunas subclases o variaciones del cHDL se relacionan con la aterogénesis<sup>4</sup>.

El cHDL y los triglicéridos muestran, por regla general, una relación inversa. Tras la nueva definición de los valores séricos deseables de triglicéridos por el ATP III del NCEP (< 150 mg/dl), el hallazgo de valores de cHDL bajos aislados se ha hecho infrecuente. La situación más habitual es que los valores séricos bajos de cHDL se asocien bien a una elevación ligera a moderada de los tri-

glicéridos y de las partículas remanentes, bien al aumento de los valores séricos de LDL pequeñas y densas. El NCEP-ATP III sugiere que cada componente de esta tríada es, por sí solo, potencialmente aterogénico, aunque la contribución a la CI de cada uno de ellos por separado no resulta fácil de establecer, porque no se dispone del estudio analítico completo o porque el tratamiento de la dislipemia afecta a los 3 componentes. Por esta razón el NCEP-ATP III propone valorar los 3 componentes de la tríada lipídica en su conjunto, e indica el colesterol no HDL como objetivo secundario de tratamiento.

Debido a la asociación de valores séricos de cHDL bajos con los factores aterogénicos antes mencionados, su papel causal podría no ser tan fuerte como sugieren los análisis multivariantes en los estudios epidemiológicos<sup>12</sup>, lo que plantea dudas acerca del "peso" real que pueda tener una concentración baja aislada de cHDL. Así, el cHDL bajo sería un marcador de la tríada lipídica, o dislipemia aterogénica, y del síndrome metabólico, por lo que su elevación no siempre podría traducirse en la reducción de la CI que sugieren los resultados de los estudios epidemiológicos.

Se han llevado a cabo una serie de estudios convincentes con fibratos en pacientes con CI, con el objetivo de comprobar si un incremento en los valores séricos de cHDL junto con una disminución de los valores de lipoproteínas ricas en triglicéridos podría dar lugar a una disminución de los episodios coronarios. El Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) ha demostrado que el tratamiento con fenofibrato micronizado (a

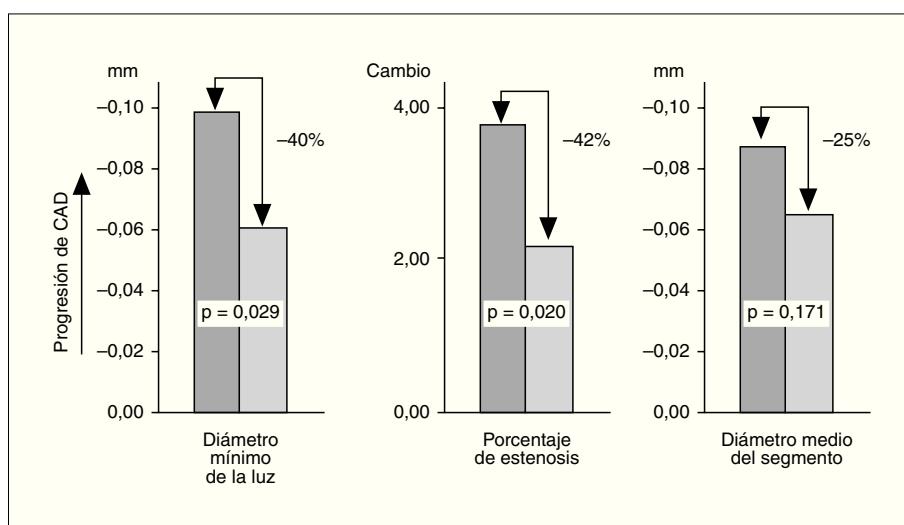
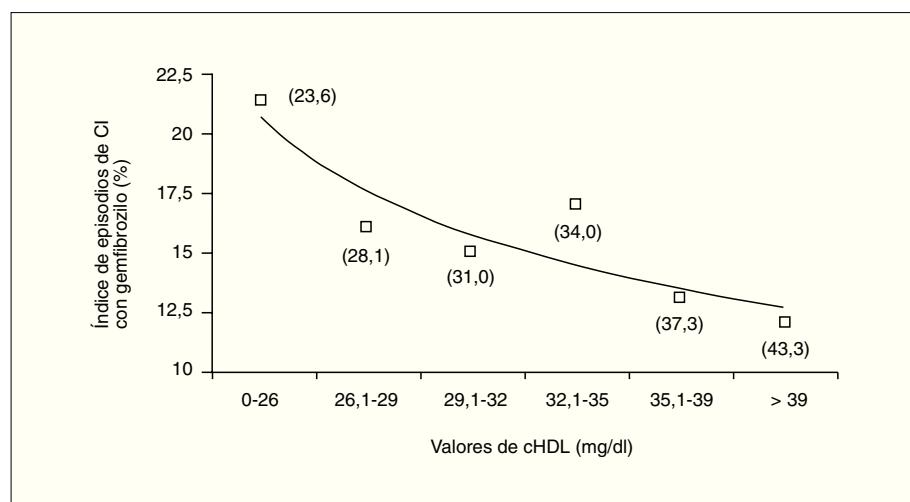


Figura 4. Cambios angiográficos tras el tratamiento con fenofibrato micronizado (200 mg/día) en el estudio Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). CC: cardiopatía coronaria. (R producido de DAIS Investigators<sup>22</sup>, con autorización.)

Figura 5. Estudio Veterans Affairs High density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT). CI: cardiopatía isquémica; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. (Reproducido de Rubins et al<sup>25</sup>, con autorización.)



la dosis de 200 mg/día) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y CI angiográficamente demostrada mejora la dislipemia<sup>22</sup>, lo que se traduce en una reducción de la estenosis arterial coronaria y en una disminución o retraso de la progresión de la enfermedad aterosclerótica (fig. 4). Otros estudios angiográficos han obtenido resultados similares, entre los que cabe mencionar el Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT), con bezafibrato<sup>23</sup>, y el Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT), con gemfibrozilo<sup>24</sup>. El Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT), en varones de más de 60 años de edad con CI, valores séricos de cHDL bajos (media de 32 mg/dl), triglicéridos prácticamente normales (media de 161 mg/dl) y cLDL < 140 mg/dl (media, 111 mg/dl), ha mostrado que la intervención con gemfibrozilo (1.200 mg/día) reduce significativamente el riesgo de morbilidad cardiovascular en comparación con el placebo<sup>25</sup>. El tratamiento con gemfibrozilo incrementó los valores séricos del cHDL en un 6%, redujo los de los triglicéridos en un 31% y no modificó los de cLDL. El mayor beneficio se obtuvo en pacientes con valores séricos basales de cHDL < 35 mg/dl. Este estudio subraya la importancia de la intervención sobre los valores séricos de cHDL bajos en la reducción del riesgo de CI en pacientes con cardiopatía isquémica (fig. 5). Los resultados del estudio VA-HIT también aportan evidencia epidemiológica de interés acerca de la relación entre HDL y los accidentes cerebrovasculares<sup>26</sup>.

En un metaanálisis que abarca 4 estudios a gran escala se ha demostrado que, por cada incremento

de 1 mg/dl en los valores séricos de cHDL, el riesgo coronario se reduce en un 2 y un 3%, respectivamente, en varones y mujeres, tras el ajuste en función de la edad, la presión arterial, el hábito tabáquico y los valores séricos de cLDL<sup>16</sup>. Además, se observó que se alcanzaba un beneficio mayor en los pacientes cuyos valores séricos basales de cHDL eran más bajos.

La asociación entre la diabetes mellitus del tipo 2 y el síndrome metabólico es bien conocida. Su nexo patogénico común es la existencia de resistencia insulínica e hiperinsulinismo<sup>27</sup>, y abarca, como situaciones fundamentales la obesidad o adiposidad abdominal, la dislipemia aterogénica, la hipertensión arterial, alteración de la glucemia en ayunas, un estado protrombótico (actividad plaquetaria aumentada y disminución de la fibrinólisis) y un estado proinflamatorio (incremento de proteína C reactiva y de otros biomarcadores)<sup>6</sup>. Se han postulado diferentes criterios para el diagnóstico de este síndrome metabólico, de los que los 3 mejor conocidos son el del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (European Group for the study of Insulin Resistance [EGIR])<sup>28</sup>, el de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2001)<sup>29</sup>, y el del NCEP-ATP III<sup>6</sup>. Cada uno de estos 3 conjuntos de criterios diagnósticos se apoya en parámetros diferentes, si bien en todos ellos pueden combinarse la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, el cHDL bajo y la obesidad central. Sólo los criterios del EGIR comprenden también la hiperinsulinemia, mientras que sólo los de la OMS incluyen la microalbuminuria. Sin embargo, las características singulares de cualquier población dada podrían

**Tabla 2. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)<sup>6,\*</sup>**

Obesidad abdominal
Circunferencia de la cintura
> 102 cm (varones)
> 88 cm (mujeres)
Valores séricos de triglicéridos
≥ 150 mg/dl
Valores séricos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad
< 40 mg/dl (varones)
< 50 mg/dl (mujeres)
Presión arterial
≥ 130 mm Hg / ≥ 85 mm Hg
Valores de glucemia basal
≥ 110 mg/dl

\*Para el diagnóstico se requieren 3 criterios o más.

dar lugar a que los criterios diagnósticos difiriesen entre distintas regiones. Tal es el caso, por ejemplo, en España. Este tipo de divergencias probablemente sólo podrán superarse por medio de estudios a largo plazo que evalúen la morbilidad y la mortalidad, y que puedan establecer la validez o no de los criterios diagnósticos y/o terapéuticos utilizados en otros países. Esto podría ser de importancia tanto para establecer criterios diagnósticos globales para el síndrome metabólico como para evaluar el riesgo cardiovascular global de una población.

Entre todos los criterios que se han postulado y se encuentran actualmente en uso para el diagnóstico del síndrome metabólico, los que clínicamente revisten mayor interés son los del NCEP-ATP III (tabla 2). Estos criterios no requieren, para su calificación diagnóstica, la presencia de insulinoresistencia o alteración de la glucemia en ayunas; tampoco requieren un incremento del peso corporal, sino sólo la simple evidencia de adiposidad abdominal (circunferencia de la cintura). Adicionalmente, el NCEP-ATP III asigna un papel predominante a las alteraciones lipídicas, y admite como parámetros separados los valores séricos de triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dl) y de cHDL ( $< 40$  mg/dl en varones y  $< 50$  mg/dl en mujeres). Todas estas características son específicas de los criterios del NCEP-ATP III, y no se contemplan en los de la OMS o del EGIR.

La dislipemia aterogénica del síndrome metabólico engloba 4 alteraciones fundamentales<sup>1</sup>:

— Hipertrigliceridemia en ayunas. Está relacionada con un incremento de la carga de ácidos grasos al hígado debido a un incremento de la actividad lipasa hormonosensible, a un incremento de la

síntesis hepática de la apolipoproteína (Apo) B y a una reducción del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

— Hiperlipemia posprandial, relacionada con valores séricos aumentados de partículas remanentes de quilomicrones y de VLDL (con preferencia de estas últimas) debido a una deficiencia de la actividad lipoproteinlipasa (LPL) y a una disminución de los receptores hepáticos para LDL.

— Valores séricos aumentados de partículas LDL pequeñas y densas (fenotipo o patrón B), que se definen por su mayor contenido de triglicéridos y menor contenido de colesterol. Se trata de partículas LDL con una relación proteínas/lípidos aumentada.

— Disminución de partículas de cHDL.

La presencia del síndrome metabólico es un factor de riesgo evidente para el ulterior desarrollo de complicaciones cardiovasculares<sup>30,31</sup>. Se ha mostrado recientemente que, al cabo de un seguimiento de 12 años de una cohorte de 1.209 varones finlandeses, la presencia de síndrome metabólico se acompaña de un riesgo de mortalidad cardiovascular 3,55 veces superior<sup>31</sup>. Se han llevado a cabo diversos estudios de intervención terapéutica con fármacos hipolipemiantes en la prevención primaria<sup>32-34</sup>, secundaria<sup>35-37</sup> y primaria/secundaria<sup>38</sup> de las complicaciones de la aterosclerosis, en los que se ha incluido, de forma bien exclusiva o parcial, a la población diabética. Todos estos estudios han mostrado que un incremento en los valores séricos de cHDL se sigue de una reducción en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, aunque estas variaciones se acompañan de reducciones paralelas en los valores séricos de cLDL y de triglicéridos. Por consiguiente, no es posible determinar la significación relativa de los cambios en cada uno de los parámetros del perfil lipídico de forma individual. Un importante paso adelante en la clasificación de este problema ha surgido del estudio VA-HIT, del que se desprende un cifra de cHDL  $\geq 40$  mg/dl como objetivo que debe alcanzarse en sujetos con patología cardiovascular previa o con un elevado riesgo cardiovascular, incluso con concentraciones normales o sólo moderadamente elevadas de cLDL.

## 1. Cuantificación del cHDL en la evaluación del perfil lipídico

La cuantificación del valor sérico de cHDL, junto con la del CT y de los triglicéridos, es indispensable para las estimaciones del riesgo cardiovascular, y para el diagnóstico y seguimiento de pa-

cientes con dislipemia. La necesidad de su determinación viene avalada, entre otras, por las siguientes consideraciones. Su relación con el proceso de aterogénesis derivada, fundamentalmente, de su papel central en el transporte inverso del colesterol y de su capacidad protectora frente a la oxidación de las LDL. Si bien es cierto que existen excepciones individuales, relacionadas con el mecanismo causal de las variaciones en los valores séricos de cHDL y con sus propiedades fisicoquímicas, en el conjunto de la población general existe una relación inversa altamente significativa entre los valores séricos de cHDL y la prevalencia de enfermedad cardiovascular<sup>12,16,19,39</sup>.

Su cuantificación es importante para el diagnóstico del síndrome metabólico, entidad que se asocia con un riesgo cardiovascular elevado, según los criterios diagnósticos tanto de la OMS<sup>40</sup> como del NCEP-ATP III<sup>6</sup>. En ambos casos es indispensable llevar a cabo una evaluación por separado de los valores séricos de cHDL, debido a su papel trascendente en la propia definición del síndrome metabólico.

La cuantificación de los valores séricos de cHDL es también importante para el diagnóstico de la dislipemia diabética, fundamentalmente en la diabetes mellitus tipo 2, que en la mayoría de los casos se caracteriza por hipertrigliceridemia y valores séricos de cHDL disminuidos<sup>41</sup>.

Además, la cuantificación del cHDL es también necesaria para el cálculo de los valores séricos de cLDL según la fórmula de Friedewald, que es el método aceptado para estimar los valores séricos de cLDL en pacientes que no presentan una hipertrigliceridemia importante<sup>42</sup>.

Dicha cuantificación es, asimismo, necesaria para el cálculo de la relación molar triglicéridos/cHDL. Cuando esta proporción es  $> 1,33$  indica de forma indirecta la presencia de partículas LDL pequeñas y densas<sup>43</sup>.

## 2. Valores séricos de cHDL en el cálculo del riesgo cardiovascular global

Desde que en 1948 se inició el estudio Framingham<sup>19</sup>, éste y otros muchos estudios epidemiológicos<sup>12,16</sup> han establecido unánimemente que un incremento en los valores séricos de CT y cLDL, y una reducción de los de cHDL, son predictores importantes e independientes del riesgo de manifestaciones clínicas de CI. La evidencia epidemiológica de la asociación inversa entre valores séricos de cHDL y CI fue aportada por el estudio de Framingham y otros más recientes. La relación no es lineal, sino curvilínea, y la influencia de los va-

lores séricos de cHDL sobre el riesgo cardiovascular es mucho más manifiesta a valores más bajos de cHDL ( $< 45$  mg/dl en varones y  $< 55$  mg/dl en mujeres). El aspecto más importante del riesgo que se asocia a valores séricos bajos de cHDL es que es independiente de los valores séricos de cLDL. Se recogieron resultados similares en el estudio Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM), en el que se demostró que los valores séricos de cHDL, combinados en el análisis con los de triglicéridos, eran un factor de riesgo independiente<sup>44,45</sup>.

El estudio prospectivo Physicians' Health Study dejó establecidas las mediciones de los parámetros de colesterol y de apolipoproteínas para la evaluación del riesgo de infarto miocárdico<sup>46</sup>. Los valores séricos tanto de Apo B-100 como de Apo A-I resultaron predictores eficaces, pero perdían su valor en el análisis multivariante con los valores séricos de cHDL. Conviene resaltar que valores séricos de cHDL por debajo de 47 mg/dl se asociaron con una incidencia mayor de CI. El riesgo relativo de CI en pacientes con valores séricos de cHDL y de CT bajos fue superior en un 33% al compararse con concentraciones de cHDL más elevadas.

### 2.1. Riesgo global

Los nuevos conceptos fisiopatológicos acerca de la arterioesclerosis y de la aterotrombosis sugieren, de manera concluyente, que se trata, en ambos casos, de trastornos sistémicos. No debe olvidarse que este proceso, que es etiológicamente responsable de la CI, se inicia y se manifiesta en otros territorios arteriales. Por ejemplo, de cada 100 pacientes en los que la primera manifestación de la enfermedad es la claudicación intermitente, 43 desarrollarán CI y 21 desarrollarán enfermedad cerebrovascular dentro de los siguientes 10 años. Sin embargo, si la primera manifestación es un infarto de miocardio, 20 evidenciarán un episodio cerebrovascular dentro del plazo de 10 años, y si las manifestaciones se inician con un accidente cerebrovascular, 34 desarrollarán CI en ese mismo período<sup>47</sup>.

El empleo de categorías de riesgo para la predicción de enfermedad coronaria en la práctica clínica es el legado de los 2 estudios poblacionales ya mencionados: el de Framingham (Estados Unidos)<sup>19</sup> y el PROCAM (Alemania)<sup>45</sup>, que han pasado a ser estudios de referencia mundial. La definición o categorización de "niveles de riesgo" ha dado lugar a un nuevo abordaje diagnóstico con connotaciones terapéuticas claras, y ha sido posible a raíz de los grandes estudios poblacionales.

Los factores de riesgo para la CI pueden clasificarse como "mayores" o "menores", según la magnitud del riesgo asociado. Por otra parte, y desde un punto de vista clínico, esos factores de riesgo se clasifican como "modificables" o "no modificables". La edad, el sexo y la historia familiar de CI se cuentan entre los factores de riesgo no modificables. Los factores de riesgo modificables principales son el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus, y el síndrome metabólico. Otros factores de riesgo modificables son el estilo de vida sedentario, la dieta, los valores plasmáticos elevados de homocisteína, los marcadores biológicos de inflamación (proteína C reactiva) o de infección (cociente inflamatorio, valorando anticuerpos antiagregantes infecciosos), la frecuencia cardíaca, los valores hemáticos de factores hemostáticos (marcadores biológicos de trombosis y coagulación), el hierro, los aspectos psicosociales, y el empleo de anticonceptivos orales.

Sin embargo, y hasta hace relativamente poco tiempo, la atención se ha centrado en factores de riesgo individuales, y los valores de corte para establecer categorías de riesgo para pacientes no prestaban suficiente atención al riesgo que se deriva de la presencia simultánea de múltiples factores de riesgo.

Toda una serie de comités han dado lugar a una base de consenso acerca de los factores de riesgo principales para CI, y entre éstos se cuentan el Joint National Committee respecto a hipertensión arterial<sup>48</sup>, el NCEP respecto a colesterol<sup>49</sup>, la American Diabetes Association respecto a diabetes mellitus<sup>50</sup>, y diversas organizaciones de ámbito europeo y nacional. La identificación y categorización del tabaquismo responde a las reglas sentadas por el Comité sobre el Control del Tabaco de la OMS<sup>51</sup>, que han incorporado todas las sociedades de cardiología estadounidenses, europeas y nacionales.

La asociación de factores de riesgo supone una multiplicación de éste, y plantea una nueva forma de categorización. El riesgo cardiovascular multifactorial o global presupone el cálculo de la probabilidad de que ocurra un episodio de este tipo en un período dado que, por lo general, es de 5 o 10 años. Según el consenso internacional actual, un valor de riesgo > 40% dentro del plazo de 10 años debe clasificarse como "muy alto"; entre un 20 y un 40% como "alto"; entre un 10 y un 20% como "moderado"; entre un 5 y un 10% como "leve", y < 5% como "bajo".

## 2.2. Riesgo coronario

Se define por la probabilidad de presentar un infarto de miocardio fatal o no fatal. Se calcula por un procedimiento de regresión logística con una

constante y un número de coeficientes que se multiplican por las variables comprendidas en la fórmula. Existen diversos métodos validados, que a continuación se describen brevemente.

— El modelo modificado del British Family Heart Study<sup>52</sup>. Su aplicación se restringe a varones de entre 40 y 59 años de edad. Una puntuación > 1.000 puntos implica riesgo cardiovascular aumentado.

— El modelo del Dundee Coronary Risk Disk<sup>53</sup>. Este modelo presenta en forma de "disco calculador" el cálculo del riesgo en función de la presión arterial, el tabaquismo y el valor sérico de CT. Una puntuación > 6,3% implica riesgo alto.

— El modelo de Framingham incluye parámetros como los valores séricos de CT y cHDL, la presión arterial sistólica, la edad, el sexo, el tabaquismo, la diabetes mellitus y la hipertrofia ventricular izquierda<sup>54</sup>. Puede aplicarse tanto a varones como a mujeres de edades comprendidas entre los 30 y los 74 años, y el valor de riesgo se obtiene en tablas *ad hoc*. Existen diferentes versiones, en las que se puede utilizar en disco un calculador de riesgo disponible en la web<sup>55</sup>. Este modelo, calibrado para la población del estudio REGICOR, se ha publicado en España<sup>56</sup>.

— El modelo PROCAM utiliza 8 variables independientes: edad, valores séricos de cLDL, triglicéridos y cHDL, tabaquismo, presión arterial sistólica, historia familiar de muerte cardiovascular temprana y diabetes mellitus<sup>44</sup>. Puede aplicarse a varones de entre 35 y 65 años de edad, y el valor de riesgo se lee en tablas que, según una puntuación calculada, predicen el riesgo a 10 años de accidentes coronarios agudos. Hay disponible una versión en CD-ROM para uso con un calculador de riesgo, que puede descargarse a través de Internet<sup>57</sup>.

— El modelo NCEP-ATP III define como bajos valores de cHDL < 40 mg/dl, y como valores altos > 60 mg/dl<sup>6</sup>. También propone la identificación y modificación de factores de riesgo que se consideran "mayores", además de los valores séricos de cLDL, y recomienda intervención terapéutica energética cuando éstos se asocian a otros factores adicionales. Estos factores adicionales son el tabaquismo; los valores de presión arterial superiores a 140/90 mmHg o el tratamiento con fármacos antihipertensivos; los valores séricos de cHDL < 40 mg/dl; los valores séricos de triglicéridos > 150 mg/dl, y la historia familiar (parentesco en primer grado) de muerte por CI temprana (a edades < 55 años para varones y < 65 para mujeres). Los valores séricos de cHDL > 60 mg/dl se consideran pro-

tectores y permiten restar un factor de riesgo en la estratificación del mismo<sup>49</sup>.

— El modelo europeo, derivado del estudio Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), suministra tablas de riesgo para poblaciones europeas en países de alto riesgo (norte de Europa) y de bajo riesgo (área mediterránea), e incluye un factor de corrección basado en los valores séricos de cHDL, según el cual valores < 40 mg/dl en varones o < 46 mg/dl en mujeres implican un riesgo aumentado<sup>58</sup>.

### 3. El valor sérico de cHDL como objetivo terapéutico

#### 3.1. Inclusión de valores recomendados en las directrices

Prácticamente todas las guías y directrices establecen valores deseables en el perfil lipídico (tabla 3), lo que obliga a considerar la conveniencia de disponer de objetivos terapéuticos para la intervención.

Aunque las recomendaciones de las sociedades europeas señalan que es insuficiente la evidencia para establecer unos objetivos en el cHDL y los triglicéridos, sí aceptan que estas variables lipídicas puedan utilizarse para la identificación de individuos en situación de alto riesgo coronario, es decir, aquéllos con valores séricos de cHDL < 40 mg/dl y de triglicéridos > 180 mg/dl<sup>59</sup>. En el NCEP-ATP III se plantea que el valor sérico de cHDL bajo (< 40 mg/dl) es uno de los 5 factores de riesgo "mayores" que habrá de considerarse al establecer objetivos terapéuticos para los valores de cLDL<sup>6</sup>. Por otra parte, los valores séricos de cHDL se incluyen también en la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años. Sin embargo, no se define un objetivo terapéutico, debido a que, como en el documento europeo, no existe evidencia suficiente. El NCEP-ATP III señala que existen otros objetivos secundarios en el tratamiento de la hipercolesterolemia además de los valores séricos de cLDL, entre los que ocupa un lugar principal la identificación y el tratamiento del síndrome metabólico. Un valor sérico de cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres se define como un componente del síndrome.

Según las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, un valor sérico de cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres deberá corregirse mediante modificaciones en el estilo de vida y, en individuos en situación de mayor riesgo, mediante la admi-

**Tabla 3. Valores deseables de lípidos séricos<sup>54</sup>**

Variable	Valor sérico (mg/dl)	Comentario
cLDL	< 200	Deseable
	200-239	Límite alto
	≥ 240	Elevado
	< 100	Óptimo
cHDL	100-129	Casi óptimo
	130-159	Límite alto
	160-189	Alto
	≥ 190	Muy alto
Triglicéridos	< 40	Bajo
	> 60	Alto
	> 40	Deseable en varones
	> 60	Deseable en mujeres
Triglicéridos	≤ 200	Deseable
	≤ 180	Óptimo

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

nistración de fármacos, como fibratos, el ácido nicotínico (niacina) o estatinas<sup>60</sup>. Estas recomendaciones indican que, cuando los valores séricos de triglicéridos son > 200 mg/dl, deberá emplearse el colesterol no-HDL para establecer los objetivos terapéuticos para la hipercolesterolemia que se calculan restando al CT el valor del cHDL. Los objetivos serán entonces los mismos que para el caso de los valores séricos de cLDL, pero añadiendo una cantidad de 30 cuando los resultados se expresan en mg/dl (tabla 4). En este documento, un valor sérico de triglicéridos < 150 mg/dl se considera normal. En las recomendaciones de la AHA/ American College of Cardiology (ACC) para la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, el valor sérico de cHDL > 40 mg/dl se considera deseable, y el valor sérico deseable de triglicéridos es < 150 mg/dl<sup>61</sup>. Un comité internacional de expertos ha establecido asimismo el de 40 mg/dl como mínima cifra deseable de cHDL<sup>10</sup>.

**Tabla 4. Objetivos terapéuticos para cLDL y colesterol no-HDL**

Trastorno	cLDL (mg/dl)	Colesterol no-HDL* (mg/dl)
Cardiopatía isquémica, o diabetes mellitus, o aneurisma aórtico (riesgo cardiovascular a 10 años > 20%)	< 100	< 130
Múltiples factores de riesgo y riesgo cardiovascular a 10 años < 20% 0 a 1 factores de riesgo	< 130 < 160	< 160 < 190

\*Para uso en individuos con valores séricos de triglicéridos > 200 mg/dl.

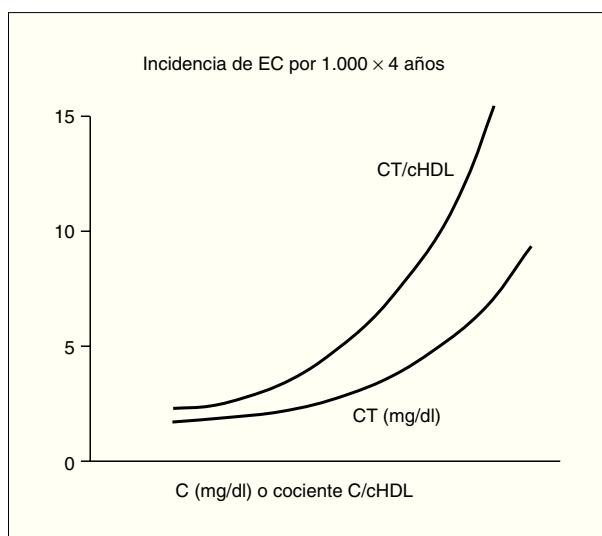


Figura 6. Colesterol total (CT) y proporción entre colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (CT/cHDL) como predictor de riesgo. CI: cardiopatía isquémica. (Reproducido de Castelli et al<sup>19</sup>, con autorización).

Un aspecto importante a la hora de establecer criterios terapéuticos en función de los cambios en el valor sérico de cHDL es el de los coeficientes de variación que pueden observarse entre diferentes laboratorios. En el documento para el control de la colesterolemia en España<sup>18</sup> se recomienda que el coeficiente de variación entre laboratorios clínicos no exceda el 5% para el cHDL y los triglicéridos, o el 3% para el CT.

### 3.2. Empleo de índices o cocientes que comprenden los valores séricos de cHDL

Los datos procedentes de los grandes estudios observacionales, y especialmente de los estudios de Framingham<sup>19</sup>, LRC<sup>21</sup> y PROCAM<sup>45</sup>, sugieren que el cociente o relación CT/cHDL es un predictor más potente de riesgo coronario que los valores séricos de CT, cLDL o cHDL usados de forma independiente (fig. 6). Una serie de estudios han confirmado que las relaciones CT/cHDL y cLDL/cHDL son predictores potentes de riesgo coronario, y este poder predictivo persiste para cualquier valor sérico de CT, tanto en varones como en mujeres, y hasta en edades avanzadas.

Cuando no se dispone de una cuantificación fiable de los valores séricos de cLDL (p. ej., con una trigliceridemia superior a los 400 mg/dl, situación en la que la fórmula de Friedewald ya no tiene validez), el empleo de la relación CT/cHDL es preferible al cociente cLDL/cHDL. Por otra parte, el

riesgo asociado a una relación CT/cHDL o cLDL/cHDL elevada se incrementa considerablemente cuando coexiste hipertrigliceridemia<sup>62</sup>. Las relaciones CT/cHDL y cLDL/cHDL no solamente son los mejores predictores del desarrollo de CI en estudios epidemiológicos y en los grupos control de ensayos clínicos, sino que también suministran la mejor información pronóstica acerca del beneficio clínico de intervenciones sobre los lípidos<sup>63</sup>. Sin embargo, conviene resaltar que la importancia de estas relaciones debe considerarse a escala poblacional más que a individual; en este último caso deberá valorarse el perfil lipídico en su conjunto.

Al menos en prevención secundaria, el poder predictor de los cocientes en cuanto al beneficio de las intervenciones puede generalizarse a países con una menor prevalencia de enfermedad coronaria, como por ejemplo España. En una cohorte de 882 pacientes con CI incluidos en el Programa de Prevención Secundaria del Hospital de Bellvitge (Barcelona, España), que fueron seguidos durante un período medio de 34 meses, aquellos que alcanzaron el objetivo establecido (esto es, una relación cLDL/cHDL < 3,7), o bien una disminución de al menos el 15% respecto al valor inicial, mostraron una reducción del riesgo de muerte o ingreso hospitalario por enfermedad cardiovascular hasta menos de la mitad del valor de riesgo de aquellos que no alcanzaron dicha meta. Entre los diversos factores de riesgo lipídicos y no lipídicos, alcanzar el objetivo terapéutico de cLDL/cHDL tuvo el mayor poder predictor para un resultado favorable en el análisis de regresión múltiple con ajuste para posibles factores de confusión<sup>64</sup>. Segundo datos del estudio de Framingham<sup>19</sup>, un cociente cLDL/cHDL < 3 es indicativo de un valor de riesgo inferior al promedio; que está entre 3 y 5, dado que la mayoría de los individuos en ese estudio se encontraban en esta categoría. El riesgo aumenta de forma considerable a partir de un cociente de 7 en las mujeres y de 9 en los varones<sup>65</sup>. De la popularización de estos datos con redondeo de las cifras se ha derivado el concepto de que, en prevención primaria, el riesgo promedio aumenta cuando la proporción CT/cHDL es > 5 para varones y > 4,5 para mujeres, o cuando la proporción cLDL/cHDL es > 3,5 para varones o > 3 para mujeres. Por consiguiente, es deseable mantener estas proporciones por debajo de los valores señalados<sup>66</sup>.

En las recomendaciones de las sociedades europeas se establece para este cociente un valor de corte de 5; se considera que el riesgo de CI está aumentado por encima de este valor<sup>59</sup>. Por último,

según las recomendaciones canadienses<sup>67</sup> y las de la International Lipid Information Bureau (ILIB)<sup>68</sup>, basadas en las tablas de riesgo de Framingham con la simplificación añadida de considerar los mismos valores de corte para varones y mujeres, el objetivo es reducir las proporciones en, al menos, media unidad por debajo del valor de riesgo promedio. Se entiende que esta reducción conlleva una disminución sustancial del riesgo, mayor en aquellos en que el valor inicial del cociente es más alto.

#### 4. Poblaciones subsidiarias de intervención terapéutica

##### 4.1. Población diana y poblaciones individuales

Considerando que el riesgo es el mismo para los varones que para las mujeres, y también para los adultos y para los ancianos, no existe motivo para establecer distinciones en función de la edad o del sexo entre los pacientes adultos que requieren tratamiento. Puesto que los factores que influyen en valores séricos de cHDL bajos, o contribuyen a ellos, son diversos, existen también diversas poblaciones en situación de riesgo que deberán identificarse como poblaciones diana en la práctica clínica y que son susceptibles de intervención terapéutica (tabla 5)<sup>10</sup>.

##### 4.2. Prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica y situaciones equivalentes (riesgo a 10 años > 20%)

Si bien los valores séricos de cLDL son la diana terapéutica principal para la prevención secundaria en pacientes con CI y en situaciones equivalentes, es necesario adoptar medidas específicas para aquellos pacientes con valores séricos de cHDL bajos, y especialmente si éstos se asocian al síndrome metabólico. Es más, en pacientes con valores séricos de cLDL y cHDL bajos, las medidas encaminadas a incrementar los valores séricos de cHDL aportan beneficio en el sentido de protección ante eventos cardiovasculares de repetición<sup>49</sup>. En cualquier caso, un programa de prevención secundaria alcanza resultados claramente beneficiosos sobre el perfil lipídico<sup>69</sup>.

##### 4.3. Pacientes con diabetes mellitus

Aunque la diabetes mellitus se considera en la actualidad equivalente a la CI a los efectos de realizar una prevención secundaria, merece una discusión por separado. Aunque los valores séricos de cLDL a menudo no están aumentados en estos pacientes, presentan una dislipemia “aterogénica” o “diabética” caracterizada por valores séricos de

**Tabla 5. Situaciones clínicas que dan lugar a valores séricos bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y que son susceptibles de intervención**

Administración de fármacos (diuréticos tiacídicos <sup>a</sup> , bloqueadores beta <sup>b</sup> , anabolizantes, progestágenos)
Valores séricos bajos de cHDL aislados,
hipo- $\alpha$ -lipoproteinemia primaria
Diabetes mellitus tipo 2
Tabaquismo
Hipertrigliceridemias
Ingesta excesiva de hidratos de carbono (> 60% de la ingesta calórica dietaria total)
Insuficiencia renal crónica
Obesidad y sobrepeso
Sedentarismo
Síndrome metabólico
Sida/lipodistrofia/tratamiento antirretroviral
Síndrome nefrótico <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Las dosis bajas no inducen reducción de los valores séricos de cHDL;

<sup>b</sup>aquejados con actividad simpaticomimética intrínseca no reducen los valores séricos de cHDL; <sup>c</sup>sólo si la situación persiste.

cHDL bajos, hipertrigliceridemia y predominio en plasma de partículas LDL pequeñas y densas. La hipertrigliceridemia y los valores séricos bajos de cHDL son trastornos fácilmente identificables en este síndrome. Dado que el valor sérico de cHDL bajo es un predictor potente de CI, deberá considerarse como una diana terapéutica que justifica la intervención<sup>6,50,54</sup>.

##### 4.4. Pacientes con cHDL bajo y riesgo global a 10 años < 20%

La diana terapéutica principal en estos pacientes son los valores séricos de cLDL; sin embargo, un valor sérico de cHDL bajo modifica considerablemente la intensidad o agresividad de la intervención sobre los valores séricos de cLDL. Además, en estos pacientes con pocos factores de riesgo asociados y con valores séricos de cHDL bajos estos últimos constituyen todavía un factor de riesgo cardiovascular independiente importante que debe considerarse como objetivo de intervención<sup>6,54</sup>.

##### 4.5. Dislipemias secundarias

Existen otras situaciones, además de la diabetes mellitus, que dan lugar a dislipemia secundaria y en las que un valor de cHDL bajo, con el consiguiente incremento del riesgo cardiovascular, es un hallazgo habitual. Sin embargo, debido a la naturaleza y al curso clínico de la enfermedad subyacente, en trastornos como la insuficiencia hepatocelular o la colestasis, en general, no está justificada su

consideración para establecer un objetivo terapéutico en cuanto al cHDL.

#### 4.5.1. Trastornos renales

La causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia renal, con o sin tratamiento depurativo extrarrenal, son las complicaciones cardiovasculares. En estos pacientes, y también muy a menudo tras el trasplante renal, el valor sérico de cHDL es bajo y, en la mayoría de los casos, existe hipertrigliceridemia. En consecuencia, es necesario poner en marcha medidas para incrementar los valores séricos de cHDL en esta población. Los pacientes con síndrome nefrótico a menudo tienen valores séricos de cHDL bajos, pero sólo cuando esta situación persiste durante un período prolongado deberán adoptarse medidas para mejorar el perfil lipoproteínico y, específicamente, para incrementar los valores séricos de cHDL<sup>70,71</sup>.

#### 4.5.2. VIH

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo general, desarrollan valores séricos de cHDL bajos en etapas tempranas de la enfermedad. A medida que la enfermedad subyacente progresó y se hace sintomática se aprecian también una disminución de los valores séricos de CT y un incremento de los de triglicéridos. El tratamiento con inhibidores de la proteasa se asocia a un síndrome de resistencia a la insulina, y los inhibidores de la transcriptasa inversa pueden inducir una hipertrigliceridemia importante. Así, en esta población, en la que la administración del tratamiento antirretroviral de alta actividad en los últimos pocos años ha prolongado considerablemente la supervivencia, la prevención de la enfermedad cardiovascular es también una prioridad. Entre las medidas que se deben adoptar se cuentan las encaminadas a incrementar los valores séricos de cHDL y a disminuir los de triglicéridos<sup>72-74</sup>.

#### 4.5.3. Hipertensión arterial

Se sabe, desde hace muchos años, que agentes antihipertensores como los diuréticos tiacídicos y bloqueadores beta afectan de manera desfavorable al perfil de las lipoproteínas séricas, y en particular que pueden reducir los valores séricos de cHDL e incrementar los de triglicéridos. Cuando ocurren estos fenómenos deberán adoptarse las medidas adecuadas para incrementar la concentración de cHDL. Sin embargo, estudios a largo plazo han demostrado que los diuréticos a las dosis habituales empleadas en el tratamiento de la hipertensión y

los bloqueadores beta con actividad simpaticomimética intrínseca no modifican el perfil de lipoproteínas. Así, no se requerirían medidas especiales en los pacientes que reciben tratamiento antihipertensor, y estos pacientes deberían considerarse según su riesgo cardiovascular global y sus valores séricos de cHDL actuales<sup>75</sup>. Datos más recientes del estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) han demostrado que los pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular aumentado, pero con perfiles lipídicos séricos normales, también se benefician del tratamiento hipocolesterolemiante<sup>76</sup>.

### 5. Abordaje terapéutico: estilo de vida y tratamiento farmacológico

Aunque se sabe desde hace 40 años que el valor predictivo para el riesgo cardiovascular de los valores séricos de cHDL bajos es mayor que el de cualquier otra fracción lipídica, la mayoría de los esfuerzos de prevención se han centrado en reducir los valores séricos de cLDL, especialmente desde la introducción de las estatinas. Esto explica las controversias existentes acerca del tratamiento farmacológico de pacientes con valores séricos de cHDL bajos, y también la falta de guías de práctica clínica que de forma clara e inequívoca definan los valores a alcanzar como objetivo terapéutico. Esto es, de hecho, sorprendente, ya que un valor sérico de cHDL bajo es la anomalía lipídica más frecuente en pacientes con CI. Existe acuerdo unánime en cuanto a que deben recomendarse modificaciones del estilo de vida como la primera de todas las medidas, ya que tales modificaciones no sólo incrementarán los valores séricos de cHDL sino también inducirán otros muchos efectos beneficiosos.

#### 5.1. Cambios en el estilo de vida

Los efectos esperados de las distintas recomendaciones disponibles sobre los valores séricos de cHDL son variables (tabla 6). La primera recomendación es la reducción de peso, especialmente si hay un síndrome metabólico asociado. Un metaanálisis de más de 70 estudios ha mostrado que los valores séricos de cHDL aumentan en 2 mg/dl por cada 4,5 kg de peso perdidos<sup>77</sup>. La segunda medida es consumir alimentos que mejoren el perfil lipídico, restringiendo la ingesta de grasas saturadas e incrementando la de grasas monoinsaturadas. Este consejo es importante, ya que la idea tradicional de sustituir la grasa saturada por hidratos de carbono puede favorecer la resistencia a la insulina, según lo confirma el

**Tabla 6. Efectos comparativos de distintas medidas que modifican el cHDL**

Tipo de intervención	Incremento esperado en los valores séricos de cHDL respecto al valor inicial (%)
Reducción de peso	15-20
Ejercicio físico	5-30
Dejar de fumar	5
Fibratos	6-26
Estatinas	5-8
Ácido nicotínico (niacina)	10-30

grupo de estudio Dietary Effects on Lipoproteins and Thrombogenic Activity (DELTa)<sup>78,79</sup>. De particular importancia, debido a sus efectos negativos sobre los valores séricos de cHDL, es eliminar en la medida de lo posible la ingesta de ácidos grasos *trans*<sup>78</sup>.

Las bebidas alcohólicas incrementan selectivamente los valores séricos de cHDL. Se considera que una ingesta moderada es beneficiosa, no tanto por su contenido en antioxidantes como por los efectos del propio etanol, que podría ejercer hasta un 50% de su acción preventiva cardiovascular incrementando el valor sérico de cHDL<sup>70</sup>. Sin embargo, dadas sus posibles consecuencias sobre otros aspectos de la salud, una recomendación acerca de una ingesta moderada de alcohol sólo puede hacerse sobre una base individual.

Otra recomendación fundamental es la del ejercicio físico, que es capaz de mejorar el perfil lipídico en su conjunto, pero con efectos preferentes sobre los valores séricos de cHDL<sup>80</sup>. En un estudio que evaluó el impacto del ejercicio físico se demostró que cada kilómetro/semana de carrera incrementa el valor sérico de cHDL en 0,2 mg/dl y reduce el de cLDL en 0,1 mg/dl<sup>81</sup>.

Finalmente, debe advertirse seriamente al paciente que debe dejar de fumar, ya que este hábito, aparte de sus muchos otros y bien conocidos efectos perjudiciales sobre la salud, reduce considerablemente los valores séricos de cHDL.

tos perjudiciales sobre la salud, reduce considerablemente los valores séricos de cHDL.

### 5.2. Tratamiento farmacológico

En el momento actual se dispone en España de 2 grupos de medicamentos de amplio uso: las estatinas y los fibratos. Una nueva molécula, ezetimibe, aparecerá en breve en el mercado, pero dado que los estudios disponibles indican que carece de acción sobre los valores séricos de cHDL, sólo los 2 primeros se discutirán aquí. Debe también considerarse el uso del ácido nicotínico (niacina), ya que este agente incrementa los valores séricos de cHDL y reduce los de cLDL. Entre los nuevos agentes con capacidad para incrementar las HDL, los inhibidores de la CETP, como el torcetrapib, poseen potencial para incrementar los valores séricos de cHDL en hasta un 90%<sup>82</sup>.

#### 5.2.1. Fibratos

Las moléculas de uso más frecuente en la actualidad son el fenofibrato y el gemfibrozilo y, en orden decreciente de frecuencia, el bezafibrato. Se han llevado a cabo hasta la fecha 4 ensayos clínicos con diferentes fármacos de este grupo, uno de ellos en prevención primaria y 3 en prevención secundaria (tabla 7). El estudio de Helsinki demostró que un incremento del 11% en los valores séricos de cHDL, con gemfibrozilo, redujo significativamente el riesgo cardiovascular<sup>83</sup>. Más recientemente, el estudio VA-HIT realizado con gemfibrozilo en pacientes con riesgo cardiovascular elevado en los que el trastorno lipídico básico estaba representado por valores de cHDL sérico bajos<sup>25</sup>. La administración del fármaco se asoció con un incremento del 6% en los valores séricos de cHDL y en una reducción significativa en los nuevos episodios cardiovasculares<sup>25</sup>. Debido a la frecuencia de este perfil concreto de lípidos en pacientes con CI, el estudio VA-HIT hace patente la necesidad de tratar este grupo de pacientes.

**Tabla 7. Ensayos clínicos realizados con fibratos**

Estudio (año)	Prevención	Fármaco	Incremento en los valores de cHDL respecto al valor inicial (%)	Relación con la CI
Helsinki Heart Study <sup>83</sup> (1987)	Primaria	Gemfibrozilo	11	p < 0,01
VA-HIT <sup>25</sup> (1999)	Secundaria	Gemfibrozilo	6	p < 0,05
DAIS <sup>22</sup> (2001)	Secundaria	Fenofibrato	6	Reduce la progresión de la arteriosclerosis
BIP <sup>84</sup> (2000)	Secundaria	Bezafibrato	18	p < 0,01 en el subgrupo de cHDL bajo

BIP: Bezafibrate Infarction Prevention Study; DAIS: Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica; VA-HIT: Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial.

El estudio DAIS se llevó a cabo para determinar si la acción de los fibratos sobre el metabolismo lipídico modifica la progresión de la aterosclerosis<sup>22</sup>. Este ensayo clínico evaluó el fenofibrato en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y valores séricos de cHDL bajos. Se consiguió una reducción significativa en la progresión de la enfermedad arterial focal entorno al 40%; adicionalmente, la incidencia de episodios cardiovasculares se redujo en un 23%, si bien esta reducción no alcanzó el valor de significación estadística.

El estudio Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) demostró beneficio clínico exclusivamente en pacientes con valores séricos de cHDL bajos e hipertrigliceridemia<sup>84</sup>. Estos hallazgos coinciden con los del estudio de Helsinki, que demostró un efecto máximo en pacientes con los valores séricos de cHDL más bajos en el momento inicial.

El fenofibrato se está convirtiendo en fibrato usado con más frecuencia entre los disponibles en España. Este agente es un derivado de tercera generación del ácido fíbrico, que se comercializa en forma micronizada lo que permite una biodisponibilidad del 25%<sup>85</sup>. Los incrementos en los valores séricos de cHDL, en comparación con los valores iniciales, han sido significativamente mayores con fenofibrato micronizado que con gemfibrozilo<sup>86</sup>. En una revisión de casi 12.000 pacientes, la administración de fenofibrato dio lugar a un incremento de entre el 21 y el 27% respecto a la situación basal en los valores séricos de cHDL; el efecto fue más patente (incremento del 44%) en aquéllos en que los valores iniciales de cHDL sérico eran < 35 mg/dl, y el fármaco mostró una eficacia similar en varones y en mujeres<sup>87</sup>. Además, el fenofibrato reduce los valores séricos de cLDL y de colesterol ligado a VLDL y posee efectos beneficiosos sobre las Apo A-I y A-II, y sobre otros componentes no lipídicos, como el fibrinógeno, la proteína C reactiva y la actividad plaquetaria<sup>87,88</sup>. Sus efectos son consecuencia de la activación de las PPAR- $\alpha$  (*peroxysome proliferator-activated receptor*)<sup>89</sup>.

En comparación con los pacientes no diabéticos, el beneficio en la reducción del riesgo coronario es mayor con los fibratos (VA-HIT) que con las estatinas (estudio Cholesterol and Recurrent Events [CARE]) en los pacientes con diabetes mellitus<sup>90</sup>. Esto ha dado lugar a que se pusiese en marcha el estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), cuyo objetivo primario es la evaluación de la eficacia de fenofibrato en la prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus<sup>91</sup>.

### 5.2.2. Ácido nicotínico

Éste es un agente eficaz en el tratamiento de pacientes con valores séricos bajos de cHDL, ya que incrementa los valores séricos de cHDL, en dependencia de la dosis, en un 10 a un 30%. Este efecto se asocia a una reducción de los valores séricos de triglicéridos y a un incremento del tamaño de las partículas LDL en individuos con un perfil aterogénico del tipo B<sup>92,93</sup>. El ácido nicotínico no está actualmente disponible en España, pero en otros países se dispone de presentaciones de liberación inmediata, de liberación intermedia y de liberación retardada. Las primeras y las últimas son las más potentes, y evidencian efectos similares sobre el metabolismo lipídico<sup>94</sup>. El ácido nicotínico tiene efectos adversos sobre el hígado<sup>93</sup> y también puede causar hiperpigmentación cutánea, exacerbación de la enfermedad ulcerosa péptica y sofocos, lo que ha dado lugar en algunos casos a abandonos del tratamiento<sup>94</sup>. Su mecanismo de acción se atribuye a una reducción del catabolismo de la Apo A-I, y no incrementa la síntesis de HDL ni la captación mediada por SR-B1 de ésteres del colesterol por el hígado<sup>95</sup>. El ácido nicotínico incrementa el transporte inverso de colesterol, al hacer posible que un mayor número de holopartículas de HDL transfieran específicamente el exceso de colesterol desde las luces arteriales al hígado para su excreción<sup>92</sup>.

### 5.2.3. Estatinas

Éstos son, en la actualidad, los agentes de empleo más difundido en la prevención cardiovascular debido a su potente efecto de reducción de los valores séricos de cLDL. Sus efectos sobre los valores séricos de cHDL son considerablemente menores que los de los fibratos; su acción no es dosis-dependiente y no se relaciona con los valores séricos iniciales de cHDL. Se han comprobado y se han medido cambios en los valores séricos de cHDL en todos los ensayos clínicos que han evaluado las estatinas, pero estos cambios han sido siempre escasos y se han relacionado con una disminución de la actividad CETP. Es difícil determinar hasta qué grado los cambios en las concentraciones séricas de cHDL han influido en los resultados de los estudios con estatinas. Un incremento en estos valores podría explicar el beneficio clínico en algunos estudios, como por ejemplo el Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)<sup>36</sup> y el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)<sup>96</sup>.

Teniendo en cuenta los hallazgos de los estudios epidemiológicos y de intervención, la indicación de tratamiento en pacientes con cHDL bajo y sin otras modificaciones lipídicas está suficientemente justificada, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. Los agentes de primera elección

son los fibratos y, en especial, el fenofibrato y el gemfibrozilo. El fenofibrato es de particular interés por su eficacia sobre los valores séricos de cHDL, sobre el cLDL y sobre otros factores de riesgo.

Los pacientes con valores séricos de cHDL bajos pueden clasificarse en 2 grupos, según los criterios del NCEP-ATP III<sup>6</sup>:

— Pacientes con cHDL bajo y con arterioesclerosis o riesgo cardiovascular aumentado (riesgo a 10 años > 20%), con especial referencia a aquellos que presentan síndrome metabólico. La puesta en marcha de cambios en el estilo de vida es importante; si con estas medidas no se consigue normalizar los valores séricos de cHDL deberá iniciarse tratamiento con fibratos, con la posibilidad de tratamiento combinado si la respuesta es limitada.

— Pacientes en las restantes categorías de riesgo y con valores séricos de cHDL bajos. La primera medida a aplicar es poner en marcha cambios en el estilo de vida. Debe prestarse especial atención a aquellos pacientes con síndrome metabólico, ya que en ellos es fundamental la reducción de peso. En caso de que los parámetros lipídicos séricos no se normalicen, puede considerarse el tratamiento farmacológico en función de la anormalidad lipídica predominante.

En términos generales, el tratamiento con fibratos está indicado cuando exista un síndrome de cHDL bajo asociado a: a) cardiopatía isquémica o enfermedad extracoronaria aterosclerótica; b) riesgo cardiovascular alto; c) hipertrigliceridemia; d) síndrome metabólico, y e) diabetes mellitus.

Por otra parte, en pacientes con CI o sus equivalentes (tales como la diabetes mellitus del tipo 2), la asociación de una estatina junto al fibrato dependerá del

valor de cLDL y del objetivo terapéutico (valor sérico de cLDL < 100 mg/dl). Debe considerarse la combinación potencial de fenofibrato y estatinas como estrategia realista en términos de eficacia y seguridad.

## 6. Recomendaciones finales y conclusiones

El tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con valores séricos de cLDL elevados no ha solucionado una gran parte del problema de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular. La CI puede presentarse en individuos con cLDL normal o en aquellos en tratamiento con estatinas como resultado de la coexistencia de otros factores lipídicos, especialmente cHDL bajo.

Alcanzar valores séricos de cHDL > 40 mg/dl debe ser un objetivo terapéutico en prevención tanto primaria como secundaria, y muy especialmente en la segunda. En pacientes con cHDL bajo y CI o sus equivalentes, incluso si se ha alcanzado el objetivo terapéutico para cLDL (valores séricos de cLDL < 100 mg/dl), deberán aplicarse los fibratos como medida terapéutica de primera elección en la prevención secundaria.

Se considerará la misma opción terapéutica para la prevención primaria en pacientes con valores séricos de cHDL bajos y riesgo cardiovascular elevado (> 20%), hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico.

La asociación o no de otro fármaco hipocolesterolemiante dependerá, tanto en la prevención primaria como en la secundaria, de si los valores séricos de cLDL se encuentran dentro de los objetivos terapéuticos recomendados (es decir, < 100 mg/dl y < 130 mg/dl en prevención secundaria y primaria, respectivamente) cuando se presentan las situaciones clínicas antes señaladas (figura 7).

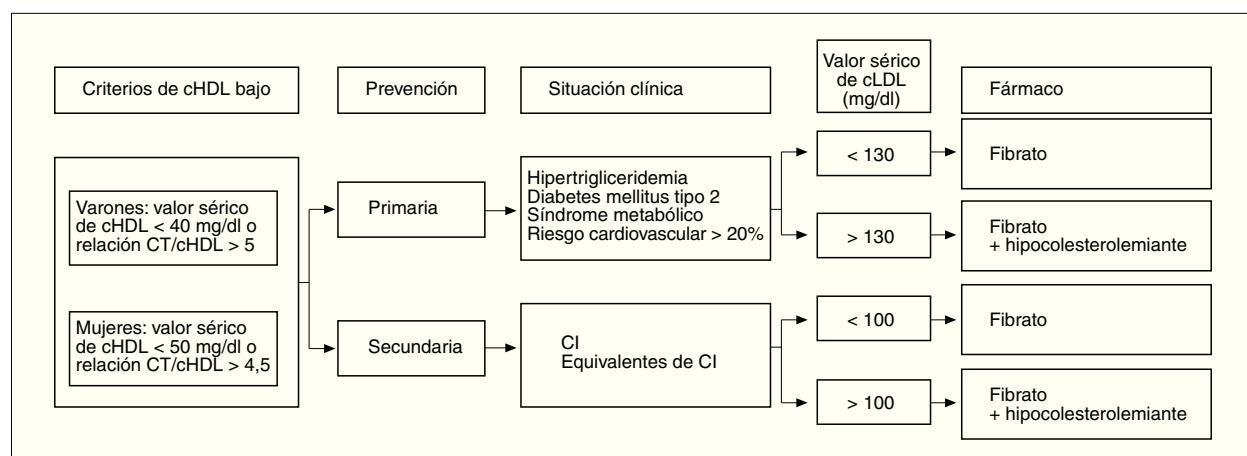


Figura 7. Recomendaciones para el tratamiento de los valores séricos bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). CI: cardiopatía isquémica; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total.

## Agradecimientos

Los autores, miembros del Foro HDL, expresan su agradecimiento a la Sociedad Española de Arteriosclerosis y a la Sociedad Española de Diabetes. No han recibido ningún apoyo financiero ni tienen ningún conflicto de interés directamente relevante a los efectos del contenido del presente estudio.

## Afiliations académicas y/o institucionales de los miembros del Foro HDL:

Juan F. Ascaso: Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Arturo Fernández-Cruz: Área de Prevención y Rehabilitación Cardíaca, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Pedro González Santos: Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Antonio Hernández-Mijares: Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Alipio Mangas Rojas: Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Jesús Millán (Coordinador): Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Luis Felipe Pallardo: Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Juan Pedro-Botet: Departamento de Medicina Interna, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

Francisco Pérez-Jiménez: Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Gonzalo Pía: Servicio de Medicina Interna, Hospital Arquitecto Marcide - Profesor Nóvoa Santos, Ferrol, España.

Xavier Pintó: Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Ignacio Plaza: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Juan Rubiés-Prat: Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

## Bibliografía

1. Goldberg IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:965-71
2. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285-301.
3. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerosis lesions by HDL plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234-41.
4. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:503-19.
5. Nissen SE, Tsunoda T, Murat Tuzcu E, et al. Effect of recombinant apoA-I milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292-300.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97.
7. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
8. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81(4 Suppl):B7-12.
9. Grundy SM. Low density lipoprotein, non-high density lipoprotein and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002;106:2526-9.
10. Sacks FM. The role of high density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. The Expert Group on HDL Cholesterol. *Am J Cardiol* 2002;90:139-43.
11. Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, et al. HDL, HDL2 and HDL3 subfractions and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation* 1991; 84:129-39.
12. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl): S11-20.
13. Durrington P. Hyperlipidaemia: diagnosis and management. Oxford: Butterworth and Heinemann, 1995; p. 82.
14. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995; 274:539-44.
15. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
16. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison JR, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
17. Plaza I, Mariscal RP, Muñoz MT, et al. Estudio de Fuenlabrada: asociación entre los valores de lípidos y lipoproteínas en niños y adolescentes con la prevalencia de cardiopatía isquémica en sus familiares. *Rev Esp Cardiol* 1990;43:212-8.
18. Ministerio de Sanidad y Consumo. Control de la colesterolemia en España 2000: un instrumento para la prevención cardiovascular. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
19. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson W, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
20. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322:1700-7.
21. Grover SA, Palmer CS, Coupall L. Serum lipid screening to identify high risk individuals for coronary death: the results of the Lipid Research Clinics prevalence cohort. *Arch Intern Med* 1994; 154:679-84.
22. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
23. Ericsson CG, Nilsson J, Grip L, et al. Effect of bezafibrate over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing. The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *Am J Cardiol* 1997;80:1125-9.
24. Frick MH, Syvänen M, Nieminen MS, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol: the Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997;96:2137-43.
25. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol: the Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
26. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000;31:1882-8.
27. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.

28. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
29. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
30. Isomaa B, Algrem P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.
31. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
32. Heinchen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15:820-5.
33. Downs JR, Clearfield M, Weiss S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279:1615-22.
34. Elkeles RS, Diamond JR, Poultre C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:641-8.
35. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
36. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339: 1349-57.
37. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
39. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:107-13.
40. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
41. González-Santos P, Abarca M, Aguado F, et al. Hiperlipidemia y enfermedad coronaria en la diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID). En: De Oya M, Garcés C, editores. *Metabolismo Lipídico*. Madrid: IDEPSA, 1997; p. 22-35.
42. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
43. Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, et al. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care* 2000;23:1679-85.
44. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 year follow up of the prospective cardiovascular Munster PROCAM study. *Circulation* 2002;105:310-5.
45. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A2-11.
46. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373-81.
47. Kannel WB. Prevalence, incidence, and mortality of coronary heart disease. En: Fuster V, Ross R, Topol E, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; p. 13-21.
48. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
49. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
50. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S83-6.
51. World Health Organization. *Tobacco or health: a global status report*. Geneva: WHO, 1997.
52. Thompson SG, Pyke SD, Word DA. Using a coronary risk score for screening and intervention in general practice: British Family Heart Study. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:301-6.
53. Day D. Population-based screening with the Coronary Heart Disease Risk Factor Calculator. *Adv Ther* 2001;18:21-32.
54. National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [online] [Consulta 1/07/2004]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/>
55. Statcoder.com [online] [Consulta 8/09/2004]. Disponible en: <http://www.statcoder.com/cardiac.htm>
56. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
57. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. PROCAM Risk Calculator [online] [Consulta 8/09/2004]. Disponible en: <http://www.chd-taskforce.de>
58. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project group. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
59. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.
60. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke, 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002;106:388-91.
61. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease, 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577-9.
62. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882-8.
63. Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 1998;105(Suppl 1A):S48-57.
64. Pintó X, Meco JF, Corbella E, et al. Programa de prevención secundaria de la arteriosclerosis del hospital universitario de Bellvitge: resultados principales y predictores del curso clínico. *Med Clin (Barc)* 2003;120:768-72.
65. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121:641-7.
66. Gordon T, Kannel WB. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. *Am Heart J* 1982;103:1031-9.
67. Frohlich J, Fodor G, McPherson R, et al. Rationale for and outline of the recommendations of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias: interim report. *Can J Cardiol* 1998;14(Suppl A):17-21.
68. International Lipid Information Bureau. The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease. 2nd ed. New York: ILIB, 2000.
69. Plaza Pérez I. Programas de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:757-60.
70. Pedro-Botet J, Sentí M, Rubiés-Prat J, et al. When to treat dyslipidaemia of patients with chronic renal failure on haemodialysis? A need to define specific guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:308-13.

71. Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):92-6.
72. Dubé MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: 8 recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1216-24.
73. Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis* 2000;32:111-23.
74. Mooser V, Carr A. Antiretroviral therapy-associated hyperlipidemia in HIV disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:313-9.
75. Kaplan NM. Treatment of hypertension: drug therapy. En: Kaplan NM, editor. Kaplan's clinical hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p. 237-338.
76. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-thanaverage cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
77. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:320-8.
78. Pérez-Jiménez F, Castro P, López-Miranda J, et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis* 1999;145:351-8.
79. Ginsberg HN. Nonpharmacologic management of low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2000;86:L41-5.
80. Marrugat J, Elosua R, Covas M-I, et al. Amount and intensity of physical activity, physical fitness, and serum lipids in men. *Am J Epidemiol* 1996;143:562-9. Fe de errores: *Am J Epidemiol* 1996; 144:317.
81. Hardman AE. Role of exercise and weight loss in maximizing LDL cholesterol reduction. *Eur Heart J Suppl* 1999;1(Suppl S): 123-31.
82. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al. Raising high density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:490-7.
83. Frick H, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipide-  
mia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
84. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
85. Guichard JP, Blouquin P, Qing Y. A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin* 2000;16:134-8.
86. Packard KA, Backes JM, Lenz TL, et al. Comparison of gemfibrozil and fenofibrate in patients with dyslipidemic coronary heart disease. *Pharmacotherapy* 2002;22:1527-32.
87. Balfour JA, McTavish D, Heel RC. Fenofibrate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs* 1990;40:260-90.
88. Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002;62:1909-44.
89. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998;81:912-21.
90. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The CARE investigators. *Circulation* 1998;98:2513-9.
91. Fruchart JC, Duriez P. HDL and triglyceride as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:605-16.
92. Bowen PH, Guyton JR. Nonpharmacologic and pharmacologic treatment of patients with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:58-63.
93. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol* 2003; 91:1432-6.
94. DiPalma JR, Thayer WS. Use of niacin as a drug. *Ann Rev Nutr* 1991;11:169-87.
95. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:36-46.
96. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. *Lancet* 1994;344:1383-9.