



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



### DOCUMENTO DE CONSENSO

## Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte I)

Jesús Millán Núñez-Cortés<sup>a,\*</sup>, Eduardo Alegría<sup>b</sup>, Luis Alvarez-Sala Walther<sup>a</sup>,  
Juan Ascaso Gimilio<sup>c</sup>, Carlos Lahoz Rallo<sup>d</sup>, Teresa Mantilla Morató<sup>e</sup>,  
José M. Mostaza Prieto<sup>d</sup>, Juan Pedro-Botet Montoya<sup>f</sup> y Xavier Pintó Sala<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Riesgo Cardiovascular y Lípidos, Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Clínica Universitaria de Pamplona, Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>c</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

<sup>e</sup> Miembro del grupo de Lípidos de SEMFYC, Centro de Salud Prosperidad, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar, Universidad Autónoma, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

Recibido el 3 de septiembre de 2011; aceptado el 13 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2011

### Epidemiología y magnitud clínica de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema de salud pública en todo el mundo, especialmente en los llamados países desarrollados, dada su elevada frecuencia, su gravedad y el impacto tan elevado que tienen tanto para el sistema sanitario como para la sociedad en general.

Aunque la situación relativa de España respecto a los países de nuestro entorno es relativamente favorable, de acuerdo al patrón por el que los países del sur y del oeste de Europa presentan menores incidencias de enfermedad coronaria que los países del centro y del norte del continente, no es menos cierto que la prevención de las enfermedades cardiovasculares es uno de los principales desafíos del Sistema Nacional de Salud (SNS), tanto por las elevadas cifras de pacientes afectados como por sus

consecuencias en términos de mortalidad, pérdida de años de vida e incluso coste sanitario.

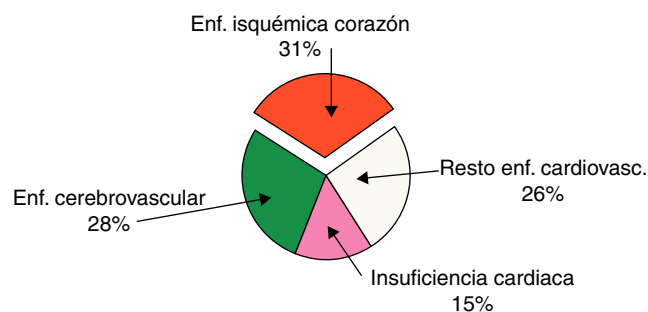
Esta situación ha motivado el desarrollo de estrategias y planes de acción coordinados desde el Ministerio de Sanidad y Consumo, y específicamente dirigidos al abordaje y a la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria o cardiopatía isquémica, el grupo más relevante dentro de las enfermedades cardiovasculares por su frecuencia e impacto.

### Enfermedades cardiovasculares

En España fallecen cada año unas 125.000 personas a causa de enfermedades del sistema circulatorio, lo que supone el 33% de todas las defunciones. Por ello, estas enfermedades son la primera causa de muerte y de hospitalización en la población española. Además, la tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las enfermedades cardiovasculares ha ido en aumento, tanto en hombres como en mujeres, sobre todo a partir de los años noventa del siglo pasado, y cabe prever un aumento constante en los próximos años como consecuencia del desarrollo tecnológico, de la mayor supervivencia de los pacientes y del aumento en la esperanza de vida.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesus.millan@salud.madrid.org](mailto:jesus.millan@salud.madrid.org)  
(J. Millán Núñez-Cortés).



**Figura 1** Mortalidad proporcional para las distintas enfermedades del sistema circulatorio en ambos sexos (España, 2004). (Fuente: Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, 2007.)

Las dos principales enfermedades del sistema circulatorio, que producen casi el 60% de la mortalidad de origen cardiovascular, son la enfermedad isquémica cardíaca y la enfermedad cerebrovascular. Ambas constituyen, además, la tercera y cuarta causa, respectivamente, de pérdida de años ajustados por discapacidad. En el año 2004, las enfermedades cardiovasculares ocasionaron en España cerca de 200.000 años potenciales de vida perdidos (aproximadamente 150.000 en hombres y 50.000 en mujeres).

Actualmente la enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona un mayor número de muertes de origen cardiovascular: 31% del total (39% en hombres y 25% en mujeres); de ellas, el 61% son debidas a un infarto de miocardio. La enfermedad cerebrovascular representa el 28% de toda la mortalidad cardiovascular (30% en mujeres y 25% en hombres) (figs. 1 y 2). Adicionalmente, cabe señalar que la insuficiencia cardíaca (auténtica manifestación final de gran número de casos de cardiopatía isquémica) ocasiona el 15% de la mortalidad cardiovascular.

Estas tasas de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en España son relativamente inferiores a las de otros países occidentales. Además, tal como ocurre en otros países de nuestro entorno, en los últimos años se ha producido un mínimo descenso de las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica (1,2%) y algo superior por enfermedad cerebrovascular (4,2%). Sin embargo, la morbilidad

hospitalaria se incrementa progresivamente de forma global, destacando que la morbilidad por isquemia cardíaca es casi el doble que por enfermedad cerebrovascular en el hombre, mientras que en las mujeres la morbilidad cerebrovascular es ligeramente superior a la isquémica.

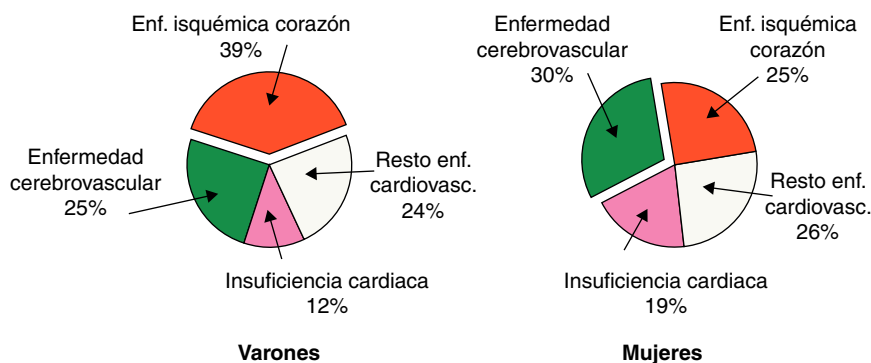
La mortalidad de origen cardiovascular aumenta exponencialmente a medida que lo hace la edad, siendo superior a 1.000 por 100.000 habitantes en personas mayores de 75 años. La tasa de mortalidad cardiovascular ajustada por edad es aproximadamente un 40% mayor en hombres que en mujeres, y en el caso específico de la cardiopatía isquémica, es doble en el hombre que en la mujer.

Las diferencias geográficas en España, por comunidades autónomas, delatan variaciones a modo de gradiente decreciente desde territorios insulares, el sur y el levante, hasta el centro y el norte de España. Los datos epidemiológicos ilustran que este patrón de mortalidad de origen cardiovascular coincide, sustancialmente, con la incidencia de enfermedad coronaria.

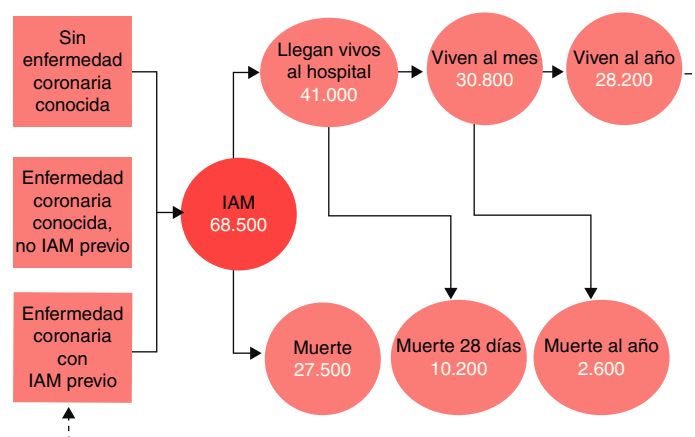
## Enfermedad cardíaca isquémica

Se estima que más de 70.000 personas padecen anualmente un infarto de miocardio en España, y que en torno a un millón de personas padecen angina de pecho. Más aún, si bien el aumento de la incidencia de la cardiopatía isquémica ajustada por edad observado en la década de los noventa parece haberse moderado, en los próximos años se espera un incremento en torno al 1,5% anual en el número de pacientes con angina de pecho o infarto de miocardio que ingresan en los hospitales españoles (es decir, en torno a 2.000 pacientes más cada año), debido a la mejoras en el cuidado y en la supervivencia de estos pacientes, y en parte al progresivo envejecimiento de la población.

La carga que la cardiopatía isquémica supone para el sistema sanitario en España es muy elevada: la tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad cardíaca isquémica fue en el año 2004 de 352 por 100.000 habitantes, o lo que es lo mismo, la cardiopatía isquémica fue la responsable de en torno a 5.100.000 estancias hospitalarias. Un factor adicional que debe tenerse en consideración al evaluar en su justa medida el impacto de la cardiopatía isquémica es que sus efectos reales son mucho mayores de lo que se trasluce del mero análisis de las estancias hospitalarias



**Figura 2** Mortalidad proporcional para las distintas enfermedades del sistema circulatorio en hombres y en mujeres (España, 2004). (Fuente: Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, 2007.)



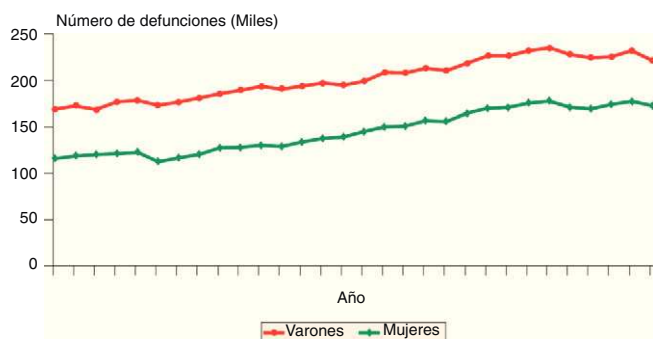
**Figura 3** La mortalidad en el infarto de miocardio. (Fuente: Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.)

que ocasiona, debido esencialmente a la elevada mortalidad (incluso extrahospitalaria) que produce y al elevado impacto social, que se traduce en los años de vida perdidos que conlleva.

Es un hecho —aunque no específico de España— que buena parte de la mortalidad asociada a la cardiopatía isquémica no se produce en los centros hospitalarios del SNS, sino que son muy numerosos los pacientes que ni siquiera alcanzan a llegar a los citados centros antes de fallecer (fig. 3).

Este hecho hace que la cardiopatía isquémica se constituya en una de las principales causas de muerte en España, presentando una tendencia creciente en términos absolutos (a pesar de las mejoras en el control de los factores de riesgo y de los cuidados sanitarios asociados a la aparición de estos eventos), como se observa en la figura 4, y una de las principales causantes de mortalidad prematura en España.

Esta carga no se distribuye uniformemente en la sociedad, sino que impacta de manera diferente según el sexo (como se puede apreciar en la fig. 4), la edad (con una tasa de mortalidad cardiovascular superior a 1.000 por 100.000 habitantes para la población mayor de 75 años, frente a 291 por 100.000 habitantes para la población general) e incluso el área geográfica del país, presentando un patrón



**Figura 4** Tendencia del número de defunciones por enfermedad isquémica del corazón en varones y mujeres (España, 1975-2004). (Fuente: Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, 2007.)

característico por el cual la patología se presenta con una mayor frecuencia en el sur, el sureste y el noroeste peninsulares, y con menor frecuencia en el centro, el norte y el noreste (fig. 5).

La carga para el sistema sanitario y para la sociedad en general está desigualmente distribuida, tal como puede observarse en la siguiente estimación del coste de la cardiopatía isquémica en España en el año 2003, con las variaciones observadas por comunidades autónomas (tabla 1). España destina cada año unos 7.000 millones de euros en la asistencia a las enfermedades cardiovasculares (quinto país de Europa, tras Francia, Alemania, Reino Unido e Italia).

Quizás uno de los aspectos diferenciales más relevantes de la cardiopatía isquémica, comparada con otras enfermedades que producen también una elevada morbilidad y una gran carga para el sistema sanitario —como por ejemplo las neoplasias o las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, como el Alzheimer—, es su naturaleza claramente prevenible mediante la modificación de sus principales factores de riesgo, tanto a través de cambios en los hábitos de vida de la población como del abordaje farmacológico de los mismos.

Como se detalla en la Estrategia de Cardiopatía Isquémica del SNS, en la década de los noventa se han realizado en España estimaciones sobre el riesgo atribuible poblacional de cardiopatía isquémica de varios factores de riesgo (proporción de casos de cardiopatía isquémica que podrían evitarse con la eliminación de varios factores de riesgo de la población), en población entre 25 y 64 años. Si bien es cierto que la situación española probablemente ha evolucionado desde la realización de estos estudios, y que sus resultados pueden no ser directa y totalmente aplicables a la situación actual, aportan una cuantificación relativa del peso de los diferentes hábitos de vida y factores de riesgo en la población general que resulta muy reveladora. Los resultados obtenidos para los factores de riesgo modificables según el género son los siguientes: el tabaco representaría el 31% para varones y el 7% para mujeres; el sedentarismo, el 17 y el 14%; la hipertensión (valores  $\geq 160/95$  mmHg), el 13 y el 6%; la dislipidemia (colesterol  $\geq 250$  mg/dl), el 9 y el 10%; la diabetes, el 1 y el 3%, y la obesidad ( $\text{IMC} \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), el 3% para los varones y el 5% para las mujeres.

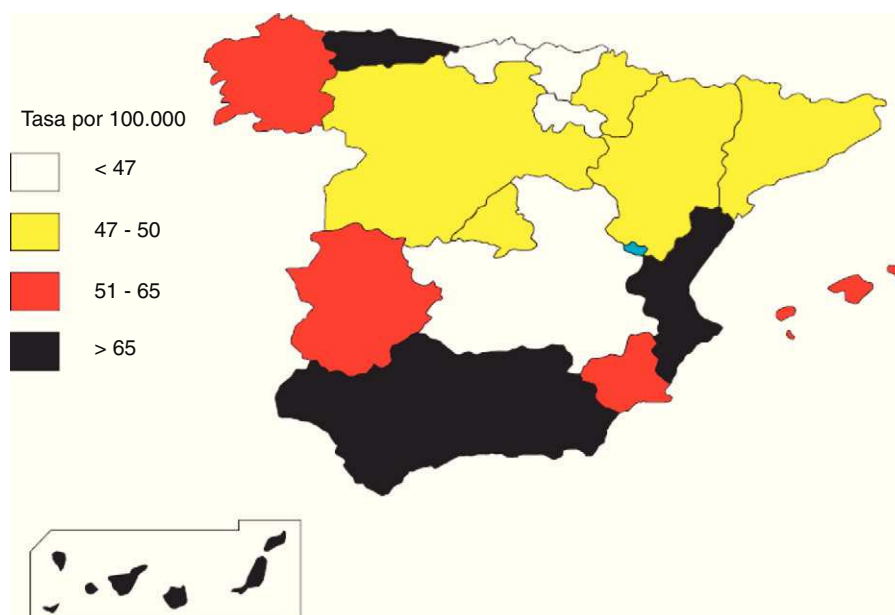
**Tabla 1** Estimación del coste de la cardiopatía isquémica en España. Año 2003 (en millones de euros)

	Coste total	Coste directo	Hospitalización	Fármacos	Segui- miento(*)	Coste indirecto	Pérdida de productividad laboral ocasionada por la mortalidad prematura	Pérdida de productividad laboral ocasionada por incapacidad transitoria	Pérdida de productividad laboral ocasionada por incapacidad permanente
Total	1.948,89	727,44	371,71	44,03	311,70	1.221,45	528,43	187,05	505,97
Andalucía	294,61	116,25	71,62	7,67	36,96	178,36	82,96	25,75	69,65
Aragón	62,49	21,38	11,83	1,33	8,22	41,11	19,20	5,91	16,00
Asturias	55,84	20,21	12,10	1,57	6,55	35,63	19,34	4,40	11,89
Baleares	39,49	13,42	6,52	0,88	6,02	26,07	11,04	4,06	10,97
Canarias	70,74	19,44	6,88	0,82	11,74	51,30	25,58	6,94	18,78
Cantabria	27,30	10,89	5,60	0,76	4,52	16,41	7,62	2,37	6,42
Castilla-La Mancha	68,03	27,68	16,06	2,21	9,41	40,35	16,92	6,32	17,11
Castilla y León	112,53	41,82	22,85	3,31	15,66	70,71	31,07	10,70	28,94
Cataluña	326,14	116,92	69,69	7,91	39,31	209,22	79,74	34,95	94,53
Valencia	176,28	50,43	23,61	3,31	23,50	125,85	58,24	18,25	49,36
Extremadura	42,08	19,13	12,44	1,34	5,35	22,95	10,25	3,43	9,27
Galicia	124,03	47,98	27,30	2,90	17,78	76,05	35,03	11,07	29,95
Madrid	288,06	102,35	50,15	5,26	46,94	185,71	69,71	31,31	84,69
Murcia	50,95	23,99	11,86	1,59	10,54	26,96	11,18	4,26	11,52
Navarra	31,08	9,97	5,09	0,52	4,37	21,11	9,92	3,02	8,17
País Vasco	117,73	34,94	15,59	2,32	17,03	82,79	36,43	12,51	33,85
La Rioja	10,34	3,38	1,59	0,18	1,61	6,96	2,36	1,24	3,36
Ceuta y Melilla	5,84	1,93	0,93	0,13	0,87	3,91	1,84	0,56	1,51

(\*) El total incluye 45,31 millones de euros que no se han podido distribuir por comunidades.

Nota: La metodología seguida está basada en el enfoque de la prevalencia y, dentro de este enfoque, la obtención del coste indirecto se ha realizado de acuerdo con el método del capital humano.

Fuente: Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.



**Figura 5** Mapa de la tasa de mortalidad ajustada por edad de la enfermedad isquémica del corazón en ambos sexos en las comunidades autónomas (España, 2004). (Fuente: Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, 2007.)

Estos porcentajes suman el 74% para varones y el 55% para mujeres, y el resto, hasta llegar al 100%, se explicaría por factores de riesgo no registrados en los diferentes estudios, o por factores desconocidos. Seguramente estos resultados serían al menos ligeramente diferentes de realizarse los estudios hoy en día, por aumento de la prevalencia de algunos factores o por cambios en su definición, pero en cualquier caso las grandes cifras probablemente no se verían sustancialmente alteradas: en España, el 74% del riesgo cardiovascular de los varones y el 55% del de las mujeres es esencialmente modificable mediante cambios en sus hábitos de vida (tabaquismo y sedentarismo principalmente, que suman el 49% en varones y el 21% en mujeres) y mediante el control de los factores de riesgo cardiovascular modificables farmacológicamente (los más relevantes son la hipertensión arterial y la dislipidemia, que contribuyen con el 22% y el 26% del riesgo cardiovascular total en varones y mujeres, respectivamente).

### Fisiopatología e impacto de la dislipidemia sobre el riesgo cardiovascular

La dislipidemia es un poderoso factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. En la práctica clínica,

los componentes que habitualmente se manejan para valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes y para tomar decisiones terapéuticas son el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL y, en menor medida, los triglicéridos.

### Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL)

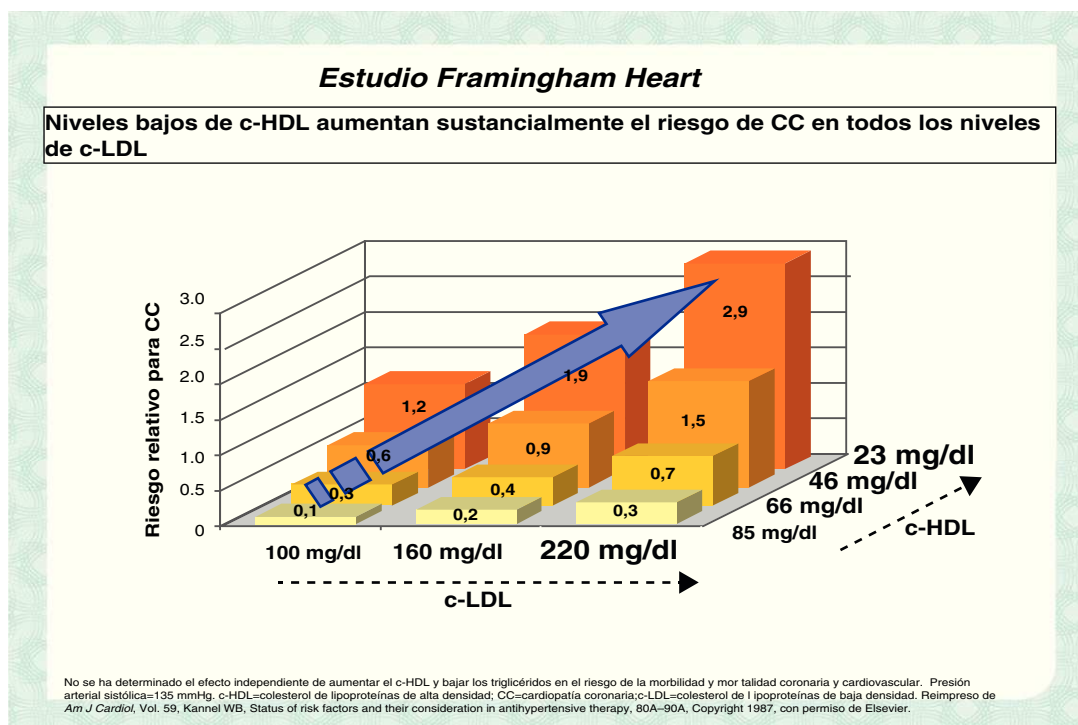
Mientras que el colesterol total y el colesterol LDL elevados son factores de riesgo cardiovascular, los estudios epidemiológicos han establecido también con firmeza que niveles bajos de colesterol HDL también elevan el riesgo cardiovascular, en especial el de la enfermedad cardíaca coronaria. En distintos estudios, como el Framingham, se ha establecido que el colesterol HDL protege frente a la enfermedad coronaria, y se sugiere que un nivel bajo de colesterol HDL puede ser, incluso, un factor de riesgo más poderoso que el colesterol LDL elevado (figs. 6 y 7).

Respecto a los triglicéridos, los estudios también muestran que cifras elevadas en ayunas aumentan el riesgo de padecer una complicación cardiovascular, aunque sólo en el análisis univariante, desapareciendo una parte de la relación al corregir en función del colesterol HDL (fig. 8).



**Figura 6** Relación entre los cambios en colesterol LDL y colesterol HDL y el riesgo cardiovascular. (Modificado de 3rd Report of the NCEP Expert Panel.)





**Figura 7** Relación entre los niveles de colesterol HDL y la cardiopatía isquémica. (Estudio Framingham.)

### Relación entre colesterol LDL y enfermedad cardiovascular

Dentro del colesterol total, la fracción ligada a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) es la que de una manera más clara se relaciona con la enfermedad cardiovascular. La función fisiológica de las LDL es el transporte del colesterol hacia los tejidos periféricos. Cuando la capacidad de captar colesterol LDL por parte de los tejidos se satura por una situación de hipercolesterolemia, casi habitual en la actual civilización occidental, el colesterol LDL empieza a depositarse en el espacio subendotelial de las zonas de flexuras y acodamientos de las grandes y medianas arterias. Para su eliminación acuden los monocitos circulantes, que se transforman en macrófagos que van cargándose de colesterol procedente de las LDL (células espumosas). En función de la cantidad del colesterol LDL que se vaya depositando, de la capacidad macrofágica para su eliminación y de la habilidad de las HDL para extraer ese colesterol del espacio subendotelial se producirá un mayor o menor crecimiento de las placas de ateroma, y con ello se desarrollará o no aterosclerosis.

Son muchos los estudios de seguimiento u observacionales que han relacionado cifras elevadas de colesterol LDL con un aumento de la incidencia de complicaciones cardiovasculares, especialmente de enfermedad coronaria (cardiopatía isquémica). Por citar algunos: Framingham, compañía eléctrica y del gas de Chicago, Albany, Tecumseh, MRFIT, PROCAM, Paris, Israel... con la aparición de los fármacos hipocolesterolemiantes se logró demostrar también, décadas más tarde, que el descenso del colesterol LDL disminuye el riesgo cardiovascular, y que la disminución del riesgo

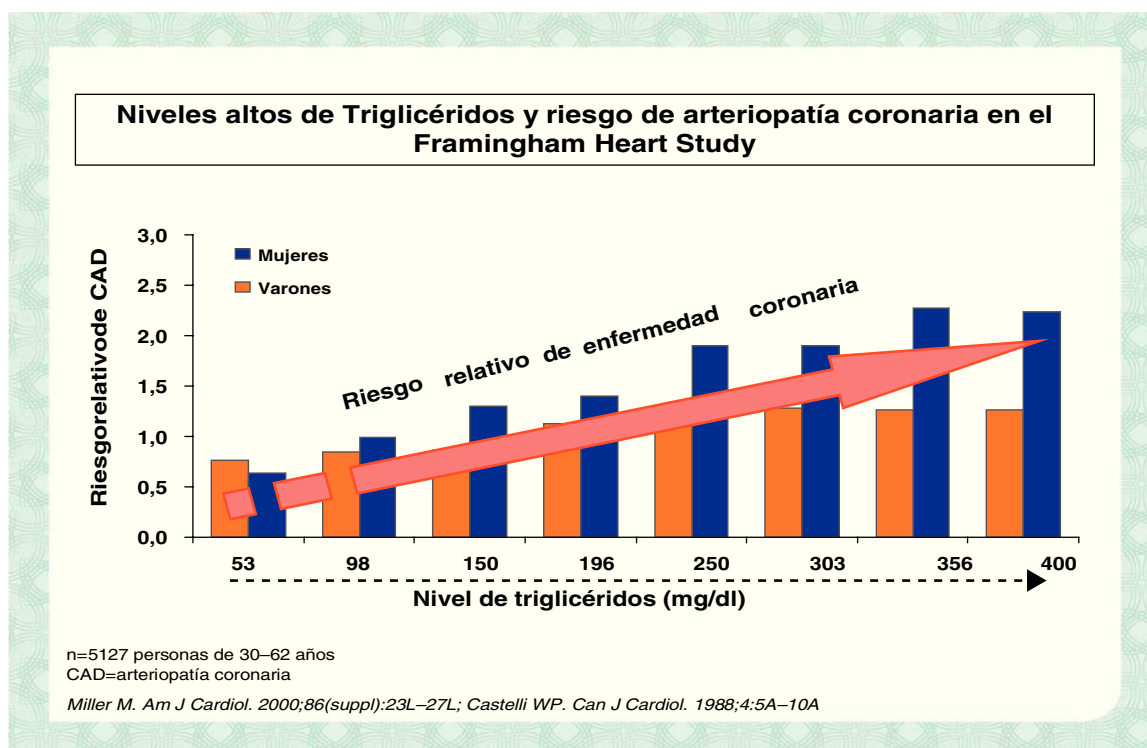
es proporcional a la magnitud de la reducción del colesterol LDL.

### Efecto de los fármacos sobre el colesterol LDL y el riesgo cardiovascular

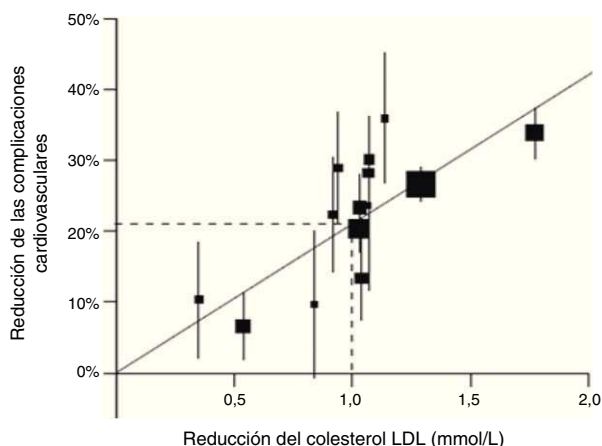
Los agentes hipolipemiantes actualmente disponibles en el mercado disminuyen el colesterol LDL de forma significativa (fig. 9). Las estatinas son los fármacos más eficaces. Han demostrado una disminución sustancial del riesgo cardiovascular en una amplia gama de pacientes tanto libres de enfermedad (prevención primaria) como con episodios previos (prevención secundaria). Han demostrado reducir la morbimortalidad coronaria y cardiovascular (enfermedad vascular periférica y cerebrovascular), incluso la mortalidad total en pacientes de alto riesgo. Reducen la necesidad de *stents* y cirugías de revascularización coronaria y han logrado demostrar regresión de las placas coronarias y carotídeas.

Otros fármacos que disminuyen el colesterol LDL de forma sustancial son la ezetimiba, las resinas de intercambio iónico y la niacina, aunque las reducciones (en torno al 20%) son mucho menores que las producidas por las estatinas (tabla 2). No obstante, la dificultad para conseguir los objetivos de control del LDL, en especial en los pacientes de elevado riesgo, hace que en muchas ocasiones se combinen varios fármacos, habitualmente añadiendo un segundo fármaco a una estatina.

En un metaanálisis realizado con datos de 14 estudios con estatinas prospectivos y aleatorizados (n=90.056) se observó que por cada 39 mg/dl (1 mmol/l) de reducción del



**Figura 8** Relación entre los triglicéridos y la cardiopatía isquémica.



**Figura 9** Reducción de las complicaciones cardiovasculares según la reducción del colesterol LDL. (Fuente: CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-1278.)

colesterol LDL se reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares en aproximadamente un 21% (tabla 3).

### Recomendaciones de las guías de prevención cardiovascular relativas al colesterol LDL

Las guías europeas de prevención cardiovascular y las guías americanas recomiendan reducir el colesterol LDL a  $<100$  mg/dl ( $<2,5$  mmol/l) en todos los pacientes con enfermedad cardiovascular, a los diabéticos y a los pacientes

con alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares, por acumulación de varios factores de riesgo o con hipercolesterolemia severas de origen genético (hipercolesterolemia familiar heterocigota e hiperlipidemia familiar combinada). En los pacientes de muy alto riesgo (pacientes con enfermedad coronaria establecida, bien reciente o asociada con pobre control de la tensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o síndrome metabólico) recomiendan alcanzar una cifra incluso más baja:  $<80$  mg/dl ( $<2,0$  mmol/dl) la guía europea y  $<70$  mg/dl ( $<1,8$  mmol/l) la americana. En las guías americanas se recomiendan objetivos de colesterol LDL menos estrictos en sujetos de riesgo bajo o intermedio, en concreto valores de colesterol LDL inferiores a 160 y a 130 mg/dl, respectivamente.

A la vista de las evidencias científicas actuales, las recomendaciones incluidas en las guías incluyen, cada vez más frecuentemente, la consideración de objetivos terapéuticos para colesterol HDL y para triglicéridos.

### Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las HDL son las lipoproteínas responsables del transporte reverso del colesterol, es decir, recogen colesterol en los tejidos periféricos (incluidos vasos sanguíneos y macrófagos) y lo transportan hacia el hígado, donde se reutilizará, se almacenará o bien se eliminará por la bilis. Pero además de esto, las HDL tienen un muy importante papel antiaterogénico, pues tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas y anticoagulantes. Las HDL tienen un relevante papel de protección frente al desarrollo de aterosclerosis y de la enfermedad cardiovascular.

**Tabla 2** Porcentajes de cambio en el colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos con los distintos grupos de hipolipemiantes disponibles

	Descenso del colesterol LDL	Aumento del colesterol HDL	Descenso de los triglicéridos
<b>Fármaco</b>			
Estatinas	10-58%	5-15%	10-24%
Ezetimiba	15-20%	2-3%	6-11%
Resinas	20-25%	3-5%	0-10% de aumento
Fibratos	5-20%	10-25%	30-50%
Niacina	5-25%	15-35%	20-50%
<b>Combinaciones</b>			
Estatina + Ezetimiba	55-60%	10-15%	30-35%
Estatina + Fenofibrato	40-45%	15-20%	50-55%
Estatina + niacina	45-50%	30-35%	45-50%

Fuente: Nicholls SJ, Kalidindi S, Nissen SE. reducción intensiva de los lípidos en el paciente cardiovascular: ¿a quién, cuánta reducción y por cuánto tiempo? Current Cardiovascular Risks Reports, ed. en español. 2008;2:77-84.

### Relación entre niveles bajos de colesterol HDL y enfermedad cardiovascular

La relación entre la concentración de colesterol HDL y el riesgo de enfermedad cardiovascular es inversa: cifras más bajas de colesterol HDL se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. El colesterol HDL se comporta así como un factor protector frente a la enfermedad cardiovascular, y un nivel bajo de colesterol HDL es un potente predictor de riesgo de complicaciones cardiovasculares. Curiosamente, este efecto no está bien establecido en poblaciones asiáticas.

El riesgo asociado con colesterol HDL bajo persiste a pesar del tratamiento con estatinas. El tratamiento combinado con estatinas y fármacos que potencien el aumento del colesterol HDL permite disminuir aún más el riesgo cardiovascular, después de haberse alcanzado el objetivo terapéutico de colesterol LDL.

### Relación entre modificación farmacológica del colesterol HDL y disminución del riesgo cardiovascular

Un análisis de 4 estudios prospectivos ha concluido que una elevación de 1 mg/dl del colesterol HDL se asocia con

descensos del riesgo de enfermedad coronaria del 2% en el varón y del 4% en la mujer (fig. 10). Por otra parte, hay evidencias de que el aumento del colesterol HDL inducido farmacológicamente se acompaña de disminución del riesgo cardiovascular.

Algunos estudios de intervención terapéutica también han mostrado que el aumento del colesterol HDL disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular. El Helsinki Heart Study mostró una elevación del colesterol HDL del 11% con el tratamiento con gemfibrozilo, que se relacionó con una reducción del riesgo relativo de 34% en accidentes cardioisquémicos. En el estudio VA-HIT en pacientes con enfermedad coronaria, el gemfibrozilo, sin modificar el colesterol LDL, produjo un aumento de 6% en colesterol HDL y un descenso de triglicéridos totales, lo que se asoció con un descenso de 22% del riesgo relativo de episodios coronarios graves. Los estudios realizados con niacina, que es el fármaco actual que más eficazmente eleva el colesterol HDL, han mostrado un efecto positivo sobre la aterosclerosis coronaria y las complicaciones cardiovasculares (véase el apartado dedicado a fármacos hipolipemiantes).

El descenso de colesterol LDL actúa conjuntamente con el efecto sobre colesterol HDL, efectos ambos que logran casi todos los hipolipemiantes actuales (estatinas, fibratos, niacina, ezetimiba y resinas), aunque la proporción de cada acción varía mucho en los distintos grupos terapéuticos.

**Tabla 3** Recomendaciones para colesterol LDL y colesterol HDL (ATP III)

Guías Europeas y Americanas (ATP III) para manejo de los lípidos

#### Colesterol LDL: continúa siendo el objetivo primario del tratamiento

-Objetivos para los pacientes en alto riesgo

- Europeas <100 mg/dl (opcional 80 mg)
- Americanas <100 mg/dl
- <70 mg/dl opcional para muy alto riesgo

#### Colesterol HDL: actualmente se recomiendan valores

-Los niveles bajos son considerados marcadores de mayor riesgo

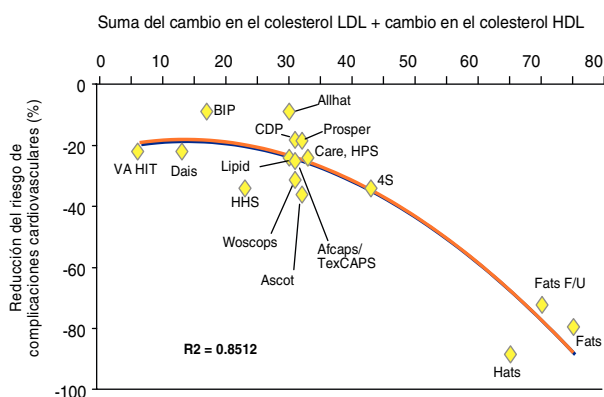
- Europeas <40 mg/dl en varones y <46mg/dl en mujeres
- Americanas <40 mg/dl en varones
- <50 mg/dl en mujeres



<b>FHS</b>	Framingham Heart Study
<b>CPPT</b>	Coronary Primary Prevention Trial
<b>MRFIT</b>	Multiple Risk Factor Intervention Trial
<b>LRCF</b>	Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study



**Figura 10** Valor predictivo de la elevación de colesterol HDL en 4 grandes estudios observacionales. Miden episodios cardiovasculares, salvo el LRCF, que mide la mortalidad cardiovascular. En CPPT y MRFIT sólo se incluyen hombres. (Fuente: Gordon DJ, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.)



**Figura 11** Reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares en relación con la suma del cambio en el colesterol LDL + cambio en el colesterol HDL en distintos estudios con hipolipemiantes. (Fuente: Brown BG, et al. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: A meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:631-636.)

Resulta de interés analizar el impacto conjunto sobre las 2 fracciones lipoproteicas, lo que de algún modo se refleja en la **figura 11**. En los estudios que combinaban fármacos con mayor potencia en la reducción de colesterol se observa la disminución del riesgo de complicaciones cardiovasculares en distintos estudios, dependiendo de la suma del efecto del tratamiento sobre el LDL y el HDL. En general, los tratamientos combinados dirigidos a actuar con potencia reduciendo el colesterol LDL y aumentando el colesterol HDL (estudios HATS y FATS) son los que se han asociado con un mayor descenso del riesgo cardiovascular.

Esta reflexión potencia el interés de las alternativas terapéuticas dirigidas a combinar acciones conjuntas sobre las 2 fracciones lipoproteicas: LDL y HDL, lo que tendría un efecto sinérgico sobre la evolución de la placa de ateroma y por tanto una acción beneficiosa sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular.

## Fármacos disponibles para aumentar el colesterol HDL

Los fármacos más eficaces para elevar el colesterol HDL son los derivados de la niacina en sus distintas formulaciones, que pueden elevar el colesterol HDL en un 15-35%, siendo algo menor el efecto de los fibratos, mucho menor el de las estatinas y pequeño (1-3%) el de la ezetimiba y las resinas.

## Recomendaciones de las guías de prevención cardiovascular relativas al colesterol HDL

Las guías europeas de prevención cardiovascular definen un colesterol <40 mg/dl (<1,0 mmol/l) en el hombre o de <45 mg/dl (<1,2 mmol/l) en la mujer como un factor de riesgo cardiovascular. Las guías americanas definen las cifras bajas de colesterol HDL como <40 mg/dl (<1,0 mmol/l) para hombres y mujeres, y en pacientes de elevado riesgo cardiovascular con HDL bajo recomiendan valorar la adición de niacina o fibratos a la estatina. La guía de la Asociación Americana de Diabetes establece como deseables para diabéticos cifras de colesterol HDL >40 mg/dl (<1,0 mmol/l) en el hombre y >50 mg/dl (>1,3 mmol/l) en la mujer, y si las cifras son inferiores a estos valores recomienda utilizar fibratos o ácido nicotínico, aunque insiste en que el objetivo lipídico primario en los diabéticos es el colesterol LDL.

## Triglicéridos

Los triglicéridos son una de las principales fuentes de almacenamiento y distribución de energía del organismo, procedente de los alimentos en las horas posprandiales, a través de los quilomicrones de origen intestinal y de las reservas del tejido graso, reensamblados en el hígado en las horas de ayuno. El moderado o importante aumento de triglicéridos (150 a 800 mg/dl) puede tener valor aterogénico, pues indica la presencia de un número excesivo de partículas remanentes de VLDL, que alteran la función de las HDL, de las LDL y, en sí mismas, pueden colaborar en la aterogénesis.

**Tabla 4** Relación entre triglicéridos y enfermedad cardiovascular en distintos estudios

Estudio	Relación entre triglicéridos y enfermedad cardiovascular
PROCAM	Relación independiente con la enfermedad coronaria
Estudio en varones de Copenhague	Relación independiente con la enfermedad coronaria
Lipid Research Clinics (estudio de seguimiento)	Relación con la enfermedad coronaria pero no independiente tras ajuste por LDL y HDL
Helsinki Heart Study	Efecto influenciado por LDL y HDL
Framingham Heart Study	Triglicéridos factor de riesgo independiente sólo en sujetos con colesterol HDL <40 mg/dl

**Tabla 5** Principales resultados clínicos en estudios con fibratos

Trial (Drug)	Primary Endpoint: Entire Cohort (P-value)	Lipid Subgroup Criterion	Primary Endpoint: Subgroup
HHS ([0]gemfibrozilo)	-34% (0,02)	TG >200 mg/dl LDL-C/HDL-C >5.0	-71%
BIP (bezafibrato)	-7,3% (0,24)	TG ≥200 mg/dl	-39,5%
FIELD (fenofibrato)	-11% (0,16)	TG ≥204 mg/dl HDL-C <42 mg/dl	-27%
ACCORD (fenofibrato)	-8% (0,32)	TG ≥204 mg/dl HDL-C ≥34 mg/dl	-31%

## Relación entre hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular

La relación entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad cardiovascular es más compleja debido a sus interacciones con otras lipoproteínas (LDL y HDL). Aunque hay estudios que han demostrado una relación independiente de los niveles de triglicéridos y el riesgo cardiovascular, en otros esta relación no persiste cuando se ajusta por otros factores de riesgo (tabla 4).

Recientemente, un estudio realizado en poblaciones occidentales que consideraba un total de 262.525 sujetos participantes en 29 estudios prospectivos encontró una asociación entre cifras de triglicéridos elevadas e incidencia de enfermedad coronaria. En el estudio de la salud de las mujeres (Women's Health Study), realizado en una cohorte de 26.509 mujeres sanas, se observó una asociación independiente entre triglicéridos y enfermedad cardiovascular (en los casos en los que los triglicéridos no se midieron en ayunas).

## Fármacos disponibles para disminuir los triglicéridos

Los fármacos más eficaces para reducir los triglicéridos son los fibratos, aunque su efecto sobre el colesterol LDL es reducido (tabla 5). La niacina reduce los triglicéridos de forma eficaz aunque menos que los fibratos, pero sus efectos sobre el colesterol LDL y HDL son mayores. Tanto los estudios con niacina como con fibratos han mostrado beneficio en la prevención cardiovascular, si bien el impacto de los resultados clínicos ha sido muy variable y, en ocasiones, con escasa significación estadística.

## Recomendaciones de las guías de prevención cardiovascular relacionadas con los triglicéridos

Las guías europeas de prevención cardiovascular consideran una concentración de triglicéridos ≥150 mg/dl (≥1,7 mmol/l) como marcador de riesgo cardiovascular. Las guías americanas establecen como normales las mismas cifras de triglicéridos. La guía clínica de la Asociación Americana de Diabetes recomienda el tratamiento en pacientes diabéticos con triglicéridos ≥200 mg/dl (≥2,3 mmol/l) para conseguir un objetivo de <150 mg/dl.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía recomendada

### Epidemiología y magnitud clínica de las enfermedades cardiovasculares.

Instituto Nacional de Estadística. INEbase. [consultado 11/7/2011]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/>.

Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Damics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. Eur Heart J. 2006;27:107–13.

Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. Eur J Epidemiol. 2004;19:831–9.

Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramirez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad

cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. 2006;80:5–15.

Regidor E. Fuentes de información de mortalidad y morbilidad. *Med Clin (Barc)*. 1992;99:183–7.

Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for congestive heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J*. 1997;18:1771–9.

Rodríguez Artalejo F, Guallar P, Banegas JR, Gutierrez-Fisac JL, Rey Calero J. The association between mortality from ischaemic heart disease and mortality from leading chronic diseases. *Eur Heart J*. 2000;21:1841–52.

Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. La mortalidad cardiovascular disminuye, ¡pero los muertos aumentan! *Clin Invest Arteriosclerosis*. 2001;13:68–9.

Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease in Europe. Task Force on the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997;18:1231–48.

Sociedad Española de Arteriosclerosis. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.

Villar Álvarez F, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus Comunidades Autónomas (1975-1992). *Med (Barc)*. 1998;110:321–7.

### Fisiopatología e impacto de la dislipidemia sobre el riesgo cardiovascular

Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309–16.

CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.

Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary Prevention Trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipemia, safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237–45.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375–414.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–39.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;341:410–8.

Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450–8.

Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33 (Suppl 1):S11–61.

Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113–22.