



## 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 III)

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 10 de noviembre de 2011

### Dislipidemia en España: situación actual

#### Prevalencia de la dislipidemia

En España se han realizado numerosos estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. En cuanto a la dislipidemia, se observa una cierta variabilidad según el año en el que se realizó el estudio, la población incluida, la metodología y los límites utilizados para el diagnóstico de dislipidemia.

Los estudios más recientes muestran que, en España, aproximadamente del 20 al 25% de los adultos de edades medias presentan el colesterol total superior a 250 mg/dL; entre el 50 y el 60% se sitúan por encima de 200 mg/dL. En la práctica, uno de cada cuatro pacientes en las consultas de atención primaria está diagnosticado de dislipidemia.

Las concentraciones de lípidos varían según el sexo y el grupo de edad (fig. 1).

También se observan diferencias en la prevalencia de hipercolesterolemia según la localización geográfica: las comunidades autónomas con mayor prevalencia fueron Canarias (33,9%) y Murcia (30,7%), mientras que Cantabria (18,6%) y Asturias (21,4%) fueron las de menor prevalencia (fig. 2).

La prevalencia de hipercolesterolemia en España es semejante a la de otros países de nuestro entorno: más baja comparada con los países del centro de Europa y superior al compararla con los datos de los países asiáticos (estudio MONICA).

Si consideramos solo los pacientes de alto riesgo cardiovascular, en España se puede encontrar una prevalencia de hipercolesterolemia de entre el 50 y el 60%, similar a la de los países de su entorno, como se observa en el estudio EUROASPIRE II o en el registro REACH.

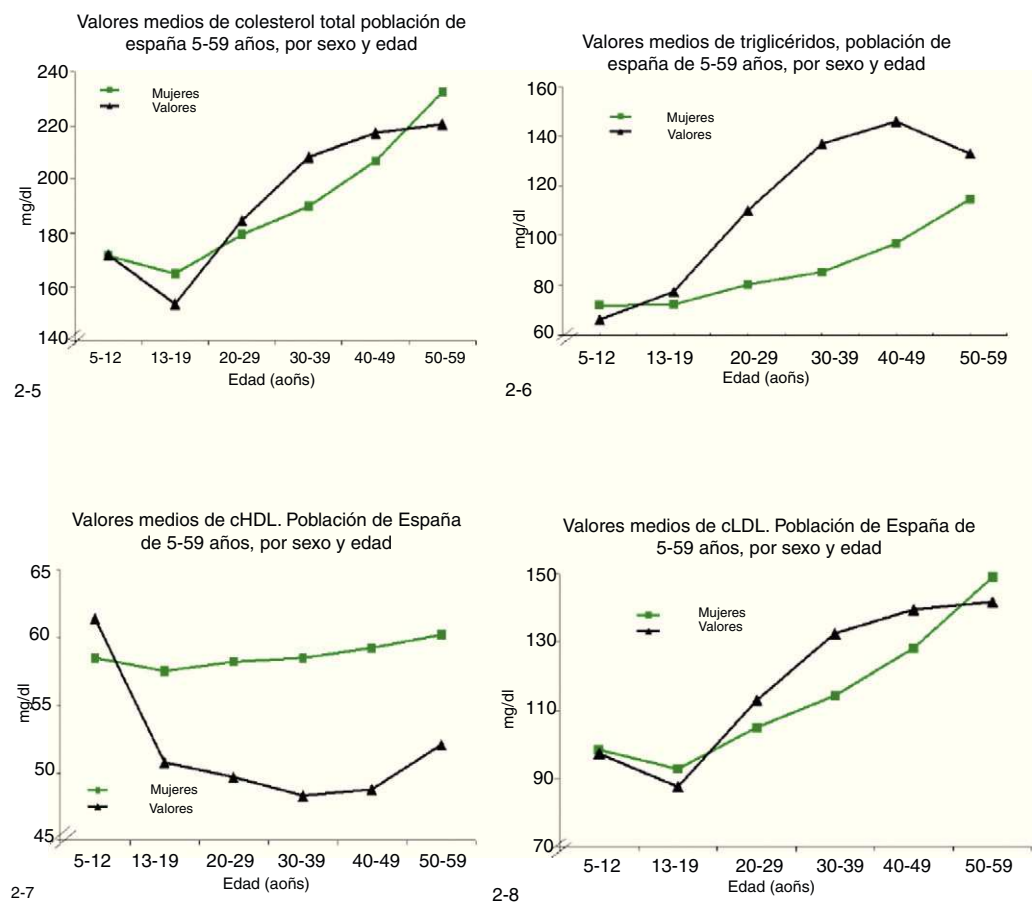
En la figura 3 se muestra el perfil lipídico en pacientes tratados con estatinas.

#### Patrón de tratamiento y grado de control de la dislipidemia

En la mayoría de los estudios se pone de manifiesto que las estatinas son los fármacos más utilizados para el

\* Autor para correspondencia.

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



**Figura 1** Valores medios de los parámetros lipídicos, según sexo y edad. Fuente: Gómez-Gerique JA et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE. Med Clin. 1999;113:730-5.

tratamiento de la dislipidemia: alrededor del 90% de los pacientes están en tratamiento con estatinas; el 9%, con fibratos, y menos del 1%, con resinas. La utilización de los demás fármacos hipolipemiantes comercializados en España (fibratos o resinas de intercambio iónico) tiende a mantenerse o a disminuir.

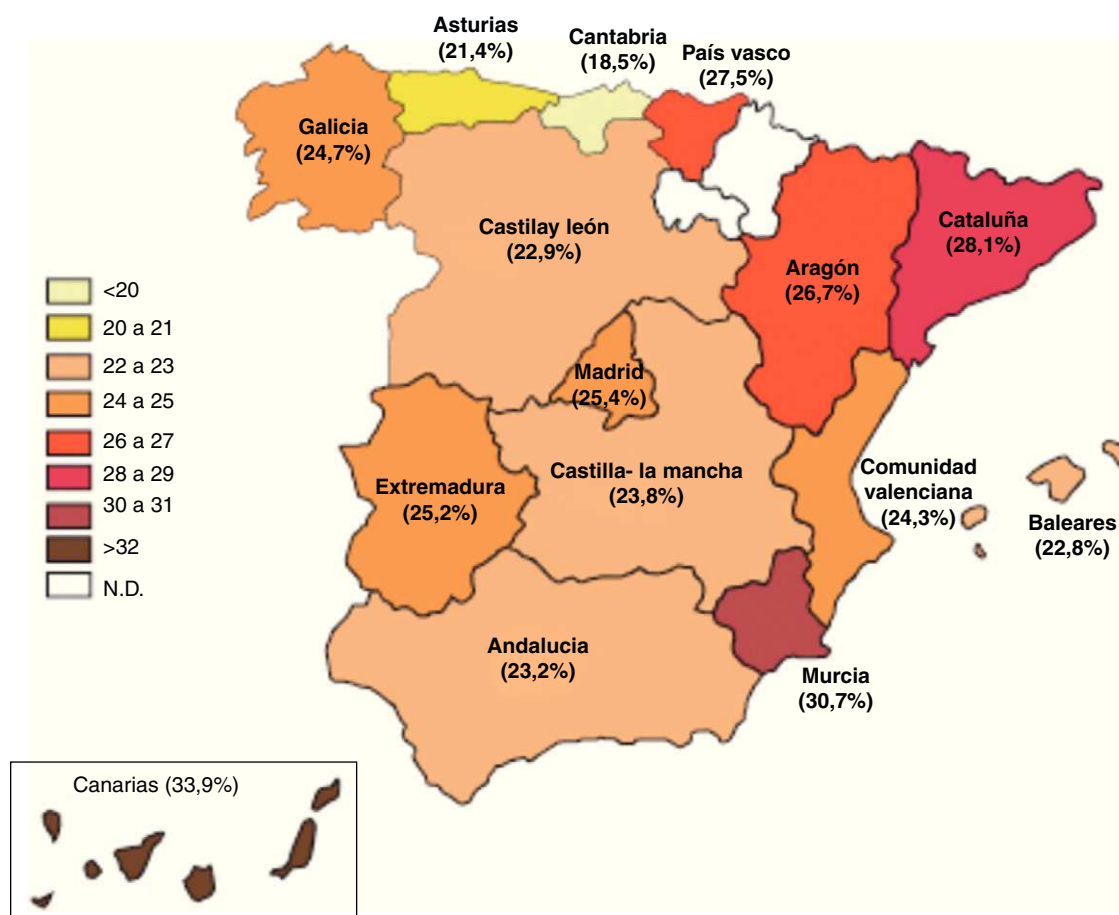
Sin embargo, en España, numerosos estudios realizados en el ámbito de la atención primaria y especializada han puesto de manifiesto la escasa capacidad para la consecución de los objetivos recomendados por distintas sociedades científicas nacionales e internacionales (fig. 4).

Aunque tres de cada cuatro pacientes con dislipidemia reciben tratamiento farmacológico, únicamente uno de cada tres o cuatro pacientes diagnosticados y tratados en España está controlado adecuadamente. El grado de control disminuye conforme aumenta el riesgo cardiovascular de los pacientes, ya que es más fácil alcanzarlo en pacientes en prevención primaria, cuyo objetivo terapéutico es menos exigente, que en los pacientes de prevención secundaria o pacientes con riesgo equivalente.

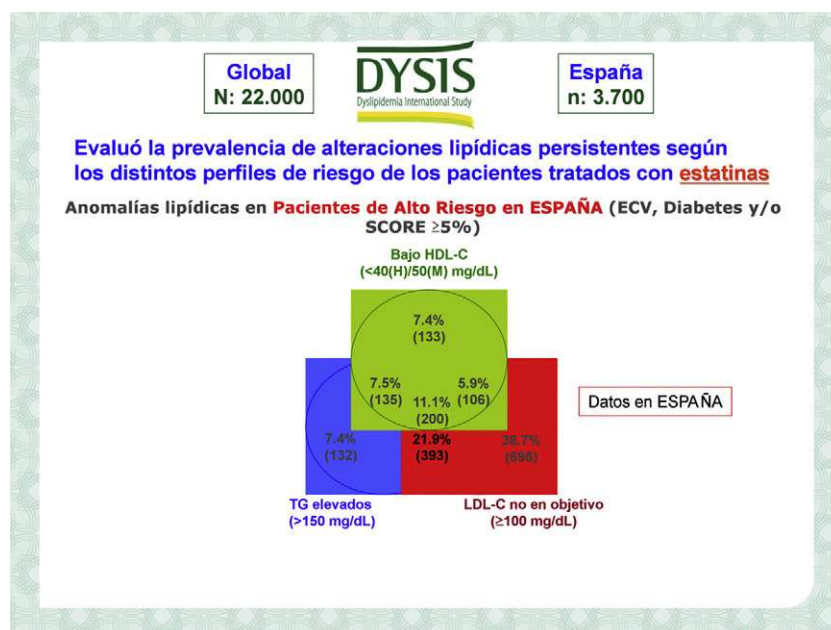
Asimismo, es posible observar variaciones en el grado de control de la dislipidemia según la zona geográfica (tabla 1), y globalmente se puede comprobar que el porcentaje de controlados solo alcanza a la tercera parte entre los diagnosticados de dislipidemia.

**Tabla 1** Magnitud y manejo de la dislipidemia por comunidad autónoma

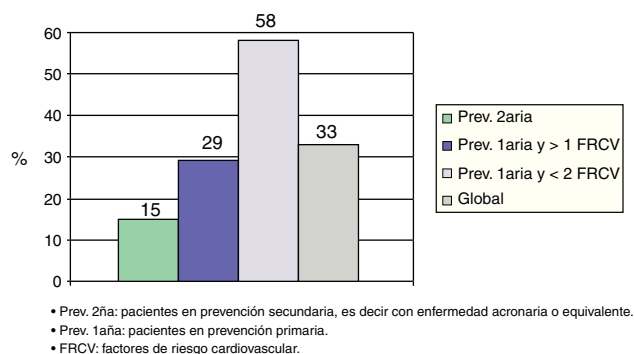
CCAA	Prevalencia de dislipidemia	Grado de control ATP III	
		Control	No control
Andalucía	23,6	31,0	69,0
Aragón	25,2	36,9	63,1
Asturias	21,6	31,9	68,1
Baleares	20,0	25,8	74,2
Canarias	31,0	22,4	77,6
Cantabria	20,8	40,4	60,0
Castilla y León	21,2	35,1	64,9
Castilla-La Mancha	21,8	37,8	62,2
Cataluña	25,9	37,5	62,5
Comunidad Valenciana	23,8	32,7	67,3
Extremadura	26,5	21,4	78,6
Galicia	27,4	33,2	66,8
Madrid	23,5	33,1	66,9
Murcia	29,8	33,3	66,7
Navarra			
País Vasco	25,0	34,7	65,3
Rioja, La			
TOTAL	24,3	32,9	67,1



**Figura 2** Prevalencia de dislipidemia ajustada por edad, sexo e índice de masa corporal, por comunidades autónomas, en España. Fuente. Vegazo O, et al. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. Med Clin (Barc). 2006;127:331-4.



**Figura 3** Perfil lipídico en pacientes tratados con estatinas.



**Figura 4** Control de la dislipidemia en pacientes adultos atendidos en consultas ambulatorias en España. Fuente: Banegas JR, et al. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis*. 2006;188:420-4.

Un aspecto práctico importante en el manejo de la dislipidemia, que se ha observado en estudios longitudinales, es que el porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos se suele estabilizar a los 3 meses del inicio del tratamiento. En el estudio REALITY (fig. 5), del 26% de los pacientes que lograron el nivel objetivo de colesterol LDL, el 23% lo alcanzó a los 3 meses de inicio de la terapia hipolipemiente, y este porcentaje se mantuvo casi estable a lo largo del tiempo. Por tanto, es preciso insistir en la necesidad de valorar la consecución de objetivos (o modificar el tratamiento con este fin) en los primeros momentos del tratamiento, para evitar una «inercia terapéutica» posterior.

La mayoría de los estudios sobre la dislipidemia y su manejo, realizados hasta el año 2005, se han centrado únicamente en el análisis y el control de los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, las evidencias de que disponemos actualmente sobre el papel que el colesterol HDL y los triglicéridos tienen como factores de riesgo cardiovascular ponen de manifiesto la necesidad percibida de desarrollar un abordaje global de la dislipidemia que incluya todos los parámetros lipídicos.

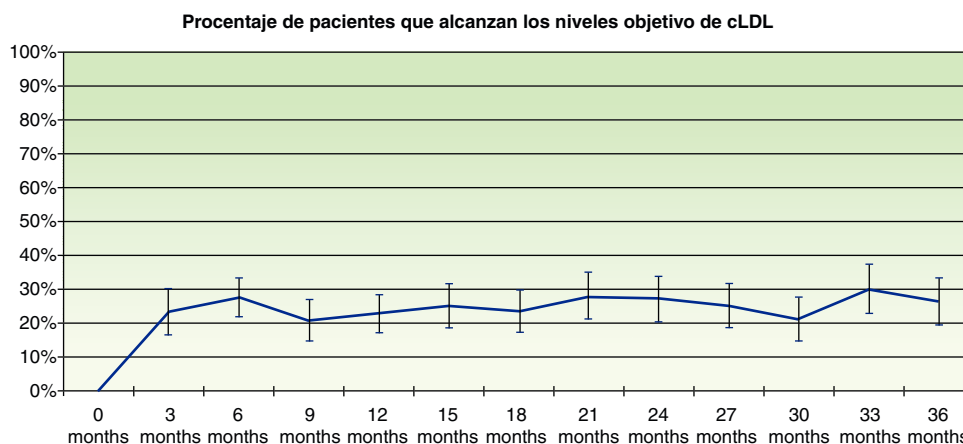
Hay estudios que muestran que alrededor del 25 al 30% de la población presenta niveles bajos de colesterol HDL, y

del 15 al 30%, niveles altos de triglicéridos. Los escasos estudios longitudinales que recogen todos los lípidos muestran que, con las pautas de tratamiento utilizadas, los niveles de colesterol HDL y triglicéridos no se modifican de manera significativa. De hecho, en términos proporcionales, los agentes hipocolesterolemiantes (estatinas) pueden resultar menos eficaces cuando existe una hipertrigliceridemia o un síndrome de HDL bajo, o situaciones que característicamente se acompañen de ambas cosas (diabetes mellitus, síndrome metabólico...).

Aunque el manejo de la hipercolesterolemia ha mejorado en los últimos años, sobre todo en pacientes de alto y muy alto riesgo, todavía estamos muy lejos de una situación ideal. Las razones que llevan a esta elevada tasa de fracaso terapéutico son múltiples y abarcan desde la respuesta individual de cada individuo a una utilización inadecuada de los fármacos, pasando por una respuesta limitada de los fármacos actuales, una cierta inercia terapéutica en el manejo de la patología y, en muchos casos, una percepción equivocada de los médicos del grado de control de los pacientes.

El enfoque actual de control del colesterol LDL ha supuesto reducciones importantes en el riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, todavía se mantiene un riesgo residual que no se modificará enfocando el tratamiento únicamente a la reducción del colesterol LDL. Por consiguiente, debemos plantearnos las estrategias futuras en el manejo de las dislipidemias y tener en cuenta nuevos enfoques que se encaminen al control global de todo el perfil lipídico, de manera que permitan una mayor reducción del colesterol LDL y que tengan en cuenta también el colesterol HDL y los triglicéridos. Esta recomendación es posible encontrarla en todas las guías más recientes (ATPIII, ADA, ESC, NICE).

Una vez diagnosticada la dislipidemia, para lograr un mayor control debe definirse con claridad el objetivo terapéutico para cada paciente en función de qué parámetros del perfil lipídico están alterados, de manera que se diseñe el tratamiento más adecuado para que el paciente alcance los objetivos terapéuticos en los primeros meses. Debe establecerse la dosis necesaria de cualquier fármaco y, si es necesario, el tratamiento combinado con distintos hipolipemiantes, teniendo en cuenta en cada paciente no solo el porcentaje de descenso del c-LDL necesario, sino también



**Figura 5** Porcentaje de pacientes que alcanzan los niveles objetivo de colesterol LDL en España. Estudio REALITY. Fuente: Olivares Q, et al. Time to LDL-Cholesterol Goal Attainment in Spain. *ISPOR*; 2004.

otros parámetros lipídicos que pueden no estar controlados. Actuar solamente sobre el c-LDL, con ser imprescindible, puede no ser suficiente para reducir el riesgo de enfermedad coronaria en un porcentaje asequible a los modernos tratamientos. La necesidad de optimizar el nivel de c-HDL es importante, además del control de la cifra de triglicéridos, sobre todo en pacientes de alto riesgo de enfermedad cardiovascular; y resulta obligado si queremos optimizar las posibilidades de tratamiento hipolipemiante en orden a disminuir no solo el riesgo sustancial sino también el riesgo residual dependiente de factores lipídicos.

## Nuevos fármacos para el futuro

En los apartados anteriores se han expuesto las opciones terapéuticas disponibles para el abordaje de la dislipidemia. Sin embargo, se están llevando a cabo estudios clínicos con tratamientos farmacológicos innovadores que en un futuro no muy lejano formarán parte del arsenal terapéutico hipolipemiante y merecen, por tanto, ser comentados.

### Inhibidores de PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin-like kexin* tipo 9)

Las concentraciones plasmáticas de c-LDL están en gran parte determinadas por la actividad del receptor de las LDL a nivel hepático. El aumento de las concentraciones de c-LDL está causado por mutaciones que afectan el receptor LDL, su ligando la apo B o la proteína acopladora que internaliza el receptor LDL (fig. 6). También pueden ser debidos a mutaciones en PCSK9 que causan una ganancia en la función, mientras que niveles disminuidos se deben a mutaciones con pérdida de función en PCSK9. La actividad de PCSK9

comporta la proteólisis del receptor LDL, por mecanismo directo e indirecto.

El receptor LDL introduce el colesterol en el interior del hepatocito y repone el *pool* de colesterol del retículo endoplásmico. La depleción de este *pool* como resultado de una dieta baja en grasa saturada y colesterol, o como respuesta a los inhibidores de la HMG CoA reductasa, activa el funcionamiento de los SREBPs (*sterol regulatory element-binding proteins*), factores claves de transcripción, produciendo un aumento de los niveles de ARN mensajero y un aumento de la síntesis de receptor LDL y de PCSK9. Dado que la actividad de PCSK9 conlleva la degradación del receptor LDL, esta acción es probablemente un mecanismo de contrarregulación que previene la entrada excesiva de colesterol intracelular. Así, se ha demostrado que las estatinas son más efectivas en la reducción de los niveles de colesterol LDL en el ratón deficiente en PCSK9, y por tanto se podría predecir que los inhibidores de PCSK9 actuarían de forma sinérgica con las estatinas para reducir el c-LDL.

### Inhibidores de CETP (*cholesterol ester transfer protein*)

La CETP fomenta la transferencia de lípidos entre las lipoproteínas, movilizandolos los ésteres de colesterol de las HDL a las VLDL, IDL y LDL, con intercambio también de triglicéridos desde estas últimas a las HDL. De este modo, los efectos favorables de la inhibición de CETP en el perfil lipídico radican en la disminución de la concentración de c-LDL con incremento de su tamaño, un aumento en la concentración, tamaño y número de partículas HDL, un aumento en la concentración de apo A-I, y una reducción del colesterol de las partículas remanentes. Estos datos han motivado una evaluación del potencial terapéutico de los inhibidores de la CETP.

El primer inhibidor desarrollado, el torcetrapib, bloqueaba la actividad de la enzima hasta en un 80% y elevaba de forma sustancial las concentraciones de c-HDL en un 72%. Sin embargo, el programa de investigación clínica de este fármaco tuvo que suspenderse al constatare un incremento de la mortalidad total y de la tasa de episodios cardiovasculares mayores, estos últimos relacionados con un incremento significativo de la presión arterial secundario a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Todo apunta a que los efectos farmacológicos no esperados no son atribuidos a un efecto de clase, por lo que el desarrollo clínico de otros inhibidores de la CETP, como el anacetrapib y el dalcetrapib, continúa. En este sentido, los datos recientes del anacetrapib muestran una eficacia potente en cuanto a elevación del c-HDL y de la apo A-I y reducción del c-LDL, sin efecto alguno sobre la presión arterial. Parece claro que se precisan datos adicionales de seguridad de esta clase terapéutica, teniendo en cuenta el incremento de mortalidad observado con el torcetrapib.

### Agonistas PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*)

Son conocidos los efectos de los agonistas PPAR-alfa y PPAR-gamma en el perfil lipídico. De acuerdo con los datos de investigación preclínica disponibles, los agonistas

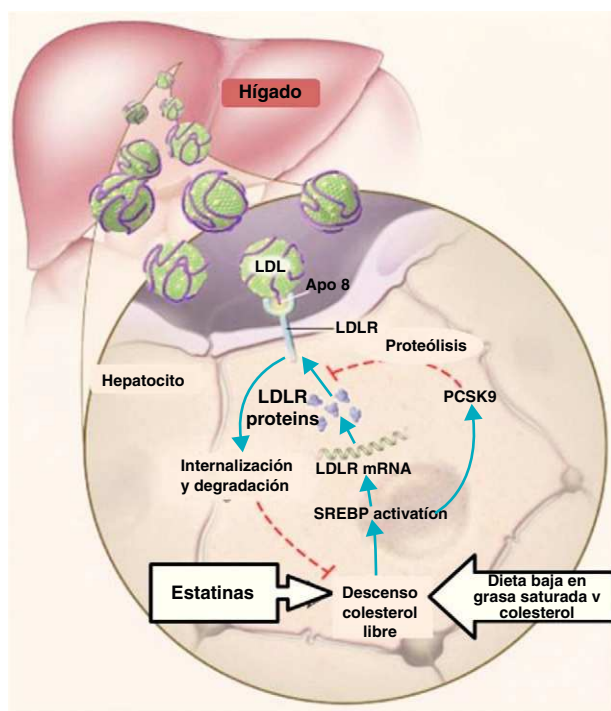


Figura 6 Función y control del receptor LDL.



PPAR-delta muestran una marcada reducción de la triglicéridemia y del c-LDL, sin modificaciones en las HDL, y su mecanismo de acción está relacionado con una mayor beta-oxidación de los ácidos grasos.

Por otra parte, estudios recientes destacan el beneficio clínico de los agonistas duales PPARalfa/gamma y PPAR-beta/delta al mejorar la resistencia a la insulina y corregir la dislipidemia aterogénica, componentes característicos del síndrome metabólico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía recomendada

### Prevalencia de la dislipemia

1. Banegas JR, Villar F, Perez C, Jimenez R, Gil E, Muñoz J, et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub*. 1993;67:419-45.
2. Banegas JR, Serrano P, Luengo E, Vegazo O, Mantilla T, Civeira F. Dyslipidemia in outpatient's clinics: The gap between control perceived by physicians and objective control patterns. *Atherosclerosis*. 2006;188:420-4.
3. De la Peña Fernandez A, Suarez Fernandez C, Cuende Melero I, Muñoz M, Garre J, Camafort M. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:44-9.
4. Gomez J, Martinez J, Babín F, Montoya T, Espejo A. A working-day evaluation of dyslipidemia in a Spanish population. *Clin Drug Invest*. 2000;19:131-42.
5. Gomez Gerique JA, Gutierrez Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al., en representación del grupo de estudio DRECE. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)*. 1999;113:730-5.

6. Gutierrez Fuentes JA, Gomez Gerique JA, Gomez de la Camara A, Rubio MA, Garcia Hernandez A, Arístegui I. Dieta y Riesgo cardiovascular (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726-9.
7. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
8. Rodriguez Roca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S. Grado de control de la dislipemia en los pacientes españoles asistidos en atención primaria. Estudio LIPICAP. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:226-38.
9. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.
10. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:331-4.

### Nuevos fármacos para el futuro

11. Coll T, Rodríguez-Calvo R, Barroso E, Serrano L, Eyre E, Palomer X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) beta/delta: A new potential therapeutic target for the treatment of metabolic syndrome. *Curr Mol Pharmacol*. 2009;2:46-55.
12. Karpe F, Ehrenborg EE. PPARdelta in humans: Genetic and pharmacological evidence for a significant metabolic function. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20:333-6.
13. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*. 2009;203:1-7.
14. Shinkai H. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors as high-density lipoprotein raising agents. *Expert Opin Ther Pat*. 2009;19:1229-37.
15. Tall AR. Protease variants. LDL, and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1310-2.
16. Vergeer M, Stroes ES. The pharmacology and off-target effects of some cholesterol ester transfer protein inhibitors. *Am J Cardiol*. 2009;104 Suppl 10:32E-8E.